



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Sandra Alves Trigo

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Luciana Almeida Pereira e da Dra. Maria Ângela de Aragão e Monografia intitulada “Impacto da Tuberculose na Gravidez, no Desenvolvimento Fetal e na Amamentação” sob orientação do Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima, referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Sandra Alves Trigo

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Luciana Almeida Pereira e da Dra. Maria Ângela de Aragão e Monografia intitulada "Impacto da Tuberculose na Gravidez, no Desenvolvimento Fetal e na Amamentação", sob orientação do Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima, referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

Eu, Sandra Alves Trigo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018276613, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Impacto da Tuberculose na Gravidez, no Desenvolvimento Fetal e na Amamentação” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de julho de 2023.

Sandra Alves Trigo

(Sandra Alves Trigo)

Agradecimentos

Um enorme obrigada a todas as pessoas que me acompanharam nesta aventura.

Aos meus pais, especialmente à minha mãe, pela dedicação para com a minha educação, por acreditarem em mim e pelo carinho.

Ao meu irmão mais velho pelos conselhos e paciência.

Aos amigos de infância por estarem presentes, apesar da distância.

À família que Coimbra me concedeu que será para toda a vida.

À Maria por todos os conselhos e paciência.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelo ensino proporcionado.

Ao Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima pela orientação e atenção na elaboração da presente monografia.

A toda a equipa da Farmácia da Foz pela aprendizagem e amabilidade.

Aos Serviços Farmacêuticos da Unidade Hospitalar de Bragança pelo acolhimento e conhecimento partilhado.

A Coimbra e a todos vós muito obrigada!

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. Análise SWOT	10
2.1. Pontos Fortes	10
2.1.1. Localização da Farmácia e Fidelização dos Utentes.....	10
2.1.2. Plano de Estágio por Etapas	10
2.1.3. Equipa: Integração e Acompanhamento	10
2.1.4. Filosofia <i>Kaizen</i>	11
2.2. Pontos Fracos	12
2.2.1. Ausência de Medicamentos Manipulados.....	12
2.2.2. Receitas Manuais.....	12
2.3. Oportunidades	13
2.3.1. Oferta de Serviços Farmacêuticos e Outros Serviços de Promoção da Saúde e Bem-Estar	13
2.3.2. Formação Complementar	13
2.4. Ameaças	14
2.4.1. Desvalorização do Medicamento.....	14
2.4.2. Medicamentos Esgotados	14
3. Reflexões Finais.....	15
4. Casos Clínicos.....	16
4.1. Queimadura Solar.....	16
4.2. Blefarite.....	16
4.3. Hemorroidas.....	17
4.4. Obstipação	18
4.5. Alergias.....	18
5. Referências Bibliográficas.....	20

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	23
1. Introdução.....	24
2. Análise SWOT.....	25
2.1. Pontos Fortes	25
2.1.1. Visão Integrada das Tarefas Diárias nos Setores que Constituem os Serviços Farmacêuticos Hospitalares	25
2.1.2. Gestão de Medicamentos.....	25
2.1.3. Monitorização das Condições de Financiamento.....	26
2.1.4. Distribuição	26
2.1.4.1. Distribuição Tradicional	28
2.1.5. Realização de uma Apresentação ao Serviço e Pesquisa de Conteúdos	28
2.1.6. Auditorias Internas.....	28

2.2. Pontos Fracos	29
2.2.1. Farmacotecnia	29
2.3. Oportunidades	29
2.3.1. Medicação de Âmbito Hospitalar	29
2.4. Ameaças	30
2.4.1. Duração do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar	30
2.4.2. Rutura de <i>stock</i>	30
3. Reflexões Finais.....	31
4. Referências Bibliográficas.....	32
5. Anexos	33

Parte III - “Impacto da Tuberculose na Gravidez, no Desenvolvimento Fetal e na Amamentação”

Lista de Abreviaturas	36
Resumo	37
Abstract	38
1. Introdução.....	39
2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	41
2.1. Epidemiologia	41
2.2. Transmissão, Patogénese e Resposta Imunológica	43
3. Tuberculose Congénita	45
3.1. Manifestações Clínicas.....	46
4. Diagnóstico	47
4.1. Diagnóstico de Tuberculose na Grávida	49
4.2. Diagnóstico de Tuberculose Congénita.....	50
5. Tratamento da Tuberculose na Grávida.....	51
5.1. Fármacos de Primeira Linha.....	53
5.2. Fármacos de Segunda Linha	56
6. Implicações da Tuberculose na Gravidez e na Amamentação	59
6.1. Implicações na Gravidez	59
6.2. Implicações na Amamentação	60
7. Novos Fármacos em Desenvolvimento	61
8. Prevenção	62
9. Conclusão.....	64
10. Referências Bibliográficas.....	65
11. Anexos	71

Índice de Figuras e Tabela

Figura 1 - Evolução da infecção latente para doença ativa por M. tuberculosis.....45

Figura 2 - Algoritmo para o diagnóstico de TB na grávida.....50

Tabela 1 - Principais características a ter em consideração na administração de fármacos de primeira linha no tratamento da TB durante a gestação.....56

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia da Foz

Sob orientação da Dra. Luciana Almeida Pereira

Lista de Abreviaturas

FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PDCA	<i>Plan, Do, Check and Act</i>
SDCA	<i>Standardize, Do, Check and Act</i>
SWOT	<i>Strenghts, Weknesses, Opportunities and Threats</i>

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) tem como objetivo formar os futuros profissionais de saúde nas diversas áreas do exercício da profissão farmacêutica, através do conhecimento técnico-científico adquirido nas diversas unidades curriculares.

Destaca-se como principal área de atuação a Farmácia Comunitária (FC), uma vez que detém uma posição privilegiada de proximidade com a comunidade, sendo por vezes o único local de prestação de cuidados de saúde em determinadas áreas geográficas. Como agente de saúde pública, o farmacêutico comunitário deve contribuir na promoção da saúde, prevenção da doença e aumento da literacia, diferenciando-se na área do medicamento.¹

Com o intuito de iniciar e preparar os alunos de MICF para a diversidade e realidade da atividade farmacêutica, o plano de estudos abrange, conforme o n.º 2, do Artigo n.º 44, da Secção 7 da Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013, um período de estágio obrigatório a ser realizado em FC.² Este período possibilita, portanto, a consolidação e aplicação do conhecimento adquirido ao longo dos cinco anos e aporta novas ferramentas essenciais para a vida profissional futura.

Neste sentido, realizei o estágio em FC na Farmácia da Foz, com início no dia 9 de janeiro de 2023 e término no dia 28 de abril de 2023, sob orientação da Dra. Luciana Pereira e apoio de toda a equipa.

O presente relatório tem como objetivo descrever de forma sucinta os fatores internos, Pontos Fortes e Pontos Fracos, e fatores externos, Oportunidades e Ameaças, através da análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (SWOT), relativamente ao desempenho do meu estágio curricular na Farmácia da Foz.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização da Farmácia e Fidelização dos Utentes

A Farmácia da Foz localiza-se em plena Rua da Senhora da Luz, Foz-Porto, apresentando uma grande afluência de residentes e turistas, não só por se encontrar à beira-mar, como também pelos comércios e habitações aí situados.

Desta forma, a localização permitiu ter contacto com diversos utentes e situações clínicas, desde os de passagem, que se dirigiam à farmácia pela localização e procuravam aconselhamento relativamente a situações leves/moderadas ou dermocosméticas, aos fidelizados que cresceram com a farmácia e desenvolveram uma relação interpessoal com os seus profissionais.

2.1.2. Plano de Estágio por Etapas

A execução do plano de estágio por etapas facilita a integração e aquisição de conhecimento, permitindo, posteriormente, que o atendimento ao utente seja mais bem-sucedido.

Inicialmente realizei tarefas de *backoffice*, como por exemplo, entrada de encomendas através do programa Sifarma2000[®], pela guia *Business to Business*, com especial atenção para a conferência dos preços, margens, prazos de validade, condições das embalagens e a quantidade de produtos rececionados, armazenamento dos medicamentos e restantes produtos nos respetivos locais segundo o princípio *First expire, First out*. Além disso, realizei o levantamento dos produtos fora de validade, efetuando quebra dos mesmos ou devolução ao respetivo fornecedor e, posteriormente, regularização da devolução realizada.

Posteriormente, após ter presenciado diversos atendimentos da equipa, realizei, numa primeira fase, sob supervisão de um membro da equipa e, mais tarde, de forma autónoma, os meus próprios atendimentos, pedindo aconselhamento quando necessário.

2.1.3. Equipa: Integração e Acompanhamento

A equipa técnica da Farmácia da Foz evidenciou competência, multidisciplinaridade, unidade e dinâmica, fatores essenciais para o desempenho da farmácia no seu dia-a-dia, dada

a sua abrangência de fluxo e tipologia de utentes, serviços prestados no local e entregas domiciliares.

Desde o primeiro dia que me senti parte integrante da farmácia, uma vez que fui bem recebida por toda a equipa, o que fez com que rapidamente me integrasse e adaptasse às tarefas diárias executadas. A equipa disponibilizou-se para me transmitir todo o conhecimento possível, o que me permitiu a compreensão e execução das tarefas, principalmente no *backoffice*. Além disso, durante os atendimentos dispuseram-se para esclarecer as dúvidas que me iam surgindo, principalmente sobre qual o fármaco indicado para as diversas situações de aconselhamento farmacêutico, como também a posologia adequada e aconselhamento de medidas não farmacológicas.

2.1.4. Filosofia Kaizen

No estágio surgiu a oportunidade de vivenciar a implementação da metodologia *Kaizen* na Farmácia da Foz.

A filosofia *Kaizen* (do japonês “*kai*” = mudar e “*zen*” =melhor) visa a melhoria contínua, com o intuito de aumentar a capacidade de resposta ao utente, diminuir o desperdício da atividade operacional e aumentar a rentabilidade da farmácia.¹⁷

Esta filosofia detém definições essenciais para a sua compreensão e aplicação, como por exemplo, *Gemba*, local no qual cada elemento da equipa acrescenta valor, *Gembutsu*, elemento físico ou imaterial que se encontra fora de consonância, *Muda*, atividade desnecessária, PDCA (do inglês *Plan, Do, Check and Act*), que visa a uniformização e prevenção de desconformidades, SDCA (do inglês *Standardize, Do, Check and Act*), no qual se pretende repetir, após a uniformização, todo o processo PDCA. Por outro lado, a dinâmica 5S, *Seiri* (Organização), *Seiton* (Arrumação), *Seison* (Asseio), *Seiketsu* (Uniformização) e *Shitsuke* (Autodisciplina), tem como objetivo a melhoria da performance do processo, das funções desempenhadas pela equipa e redução dos desperdícios, identificando e corrigindo os problemas que surgem.¹⁷

Após a explicação da metodologia e diagnóstico da farmácia foram propostas diversas mudanças customizadas à mesma, levando ao envolvimento de toda a equipa, o qual me permitiu ser englobada para a realização de todas as ações de melhoria propostas.

O *backoffice* sofreu uma reestruturação e otimização, que permitiu aumentar a área de armazenamento, reduzir o tempo de entrada de encomendas e o tempo de procura dos

medicamentos. Além disso, foi criado o *cockpit* onde foram colocados os medicamentos mais vendidos, permitindo que estivessem rapidamente ao alcance na zona do *frontoffice*.

Desta forma, a filosofia *Kaizen* apresenta potencial na gestão e otimização das FC, uma vez que leva à melhoria contínua através de pequenas mudanças, detendo um valor significativo.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Ausência de Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados são formulados segundo as necessidades individuais, podendo ser fórmulas magistrais, preparados segundo a receita médica, ou preparados officinais, preparados segundo indicações compendiais de uma Farmacopeia ou Formulário.³

Com a evolução da indústria farmacêutica, a elaboração de medicamentos manipulados caiu em desuso, uma vez que a indústria permitiu a produção em grande escala de uma panóplia de medicamentos. Desta forma, no decorrer do estágio curricular não tive oportunidade de contactar com esta valência farmacêutica, uma vez que a farmácia, embora dispusesse de alguns equipamentos laboratoriais, não formulava medicamentos manipulados. Não obstante ao facto de a prescrição destes medicamentos ser reduzida, teria sido uma mais-valia colocar em prática o conhecimento adquirido em unidades curriculares, como por exemplo, farmácia galénica e tecnologia farmacêutica.

2.2.2. Receitas Manuais

As receitas dispensadas na FC são na sua maioria eletrónicas, porém, em determinadas ocasiões, a prescrição surge manualmente. Ao dispensar os medicamentos presentes numa receita manual, a atenção do farmacêutico deve ser redobrada, uma vez que deve verificar que a mesma é isenta de caligrafias díspares e que contém os seguintes elementos: identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, vinheta identificativa do prescriptor, identificação do utente (respetivo nome e número de utente), regime de comparticipação e entidade responsável, identificação do princípio ativo (com a indicação da dosagem e número de comprimidos), identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação, quando aplicável, data da prescrição e assinatura do médico prescriptor. Além disso, em cada receita manual apenas podem constar quatro medicamentos

para aviar, podendo estes ser quatro medicamentos diferentes ou um máximo de duas embalagens de cada medicamento.⁴

Desta forma, a probabilidade de erro na dispensa da medicação é superior, além de que é necessário conhecer os regimes especiais de comparticipação, o que me fez sentir maior insegurança na dispensa deste tipo de receituário.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Oferta de Serviços Farmacêuticos e Outros Serviços de Promoção da Saúde e Bem-Estar

Para dar respostas às necessidades atuais do utente, a Portaria n.º 97/2018 expôs um conjunto de serviços farmacêuticos e serviços para a promoção de saúde que podem ser aplicados nas FC, permitindo alargar o foco da dispensa de medicamentos para o cuidado do utente.⁵

A Farmácia da Foz oferece aos seus utentes serviços como a administração de vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação e injetáveis, medição de parâmetros bioquímicos, tratamento de feridas e realização de testes rápidos de COVID-19, sendo todos eles realizados pelo farmacêutico.

Ao longo do estágio, a equipa técnica incentivou-me a observar e realizar a avaliação de parâmetros bioquímicos, tendo tido a oportunidade de acompanhar alguns utentes que se dirigiam à farmácia para monitorizar fatores de risco relacionados com os seus problemas de saúde.

Não obstante, os serviços farmacêuticos devem ser adotados nas FC, permitindo não só a sua distinção como também melhorar a qualidade de vida do utente. Desta forma, serviços como programas de revisão da medicação, no qual se poderia avaliar a medicação potencialmente inapropriada no idoso e/ou cascatas de prescrição, acompanhamento farmacoterapêutico e adesão à terapêutica poderiam ser implementados na Farmácia da Foz.

2.3.2. Formação Complementar

Com o avanço do mercado farmacêutico é essencial para o profissional de saúde deter informação científica atualizada para proporcionar um melhor aconselhamento ao

utente, realizando, periodicamente, formações externas para complementar e atualizar o seu conhecimento.

Alicerçada nesse dever, tive a oportunidade de presenciar formações, concretizadas na própria farmácia, como por exemplo dos seguintes laboratórios de dermocosmética SVR®, LAZARTIGUE®, URIAGE®, A-DERMA®, KLORANE®, onde pude explorar melhor a marca e os seus produtos.

Desta forma, as formações tornaram-se preponderantes para esclarecer dúvidas sobre diferentes marcas e aportar nova informação, permitindo uma maior familiarização e confiança no que respeita ao produto e ao seu aconselhamento.

2.4. Ameaças

2.4.1. Desvalorização do Medicamento

Os medicamentos são essenciais para a saúde e qualidade de vida do doente, devendo ser utilizados de forma responsável e segura. Para tal, é necessário garantir a sua acessibilidade, segurança, eficácia e efetividade no tratamento.

Durante o estágio foram várias as situações em que me foi solicitada a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem a apresentação da prescrição para o efeito, nomeadamente para os medicamentos que apresentam um custo baixo para o utente ou que não são comparticipados pelo estado. Cabe aos farmacêuticos consciencializar os utentes relativamente aos riscos associados ao uso incorreto de medicamentos, bem como, promover a correta utilização dos mesmos.

2.4.2. Medicamentos Esgotados

Com o decorrer do estágio curricular fui confrontada com a existência de medicamentos esgotados no mercado, essenciais para o utente. Esta problemática prejudica a acessibilidade aos medicamentos indispensáveis para a terapêutica do doente, colocando a sua saúde em risco. Além disso, a imagem da farmácia perante o utente via-se afetada, uma vez que a responsabilidade era, maioritariamente, atribuída à gestão interna da própria.

Um dos exemplos vivenciados foi a solução injetável de semaglutido (Ozempic®), indicado para a Diabetes Mellitus, o estriol (Ovestin®), indicado para vaginite e vulvite

atrófica, após a menopausa, o Clonazepam (Rivotril®), para epilepsia, estado de mal epilético e mioclonos, entre outros.

3. Reflexões Finais

Vivenciar a realidade do dia a dia das FC é essencial para complementar a formação adquirida durante o percurso académico e iniciar o exercício da profissão, independentemente da área que, posteriormente, se virá a exercer.

Durante o período de estágio foi possível vivenciar a dinâmica da FC, desde o *backoffice* até ao contato com os diversos utentes, no qual se torna necessário interligar o conhecimento teórico adquirido e desenvolver ferramentas de comunicação e pensamento crítico. Progressivamente foi possível adquirir, através da colaboração da equipa técnica, novo conhecimento técnico-científico, desenvolver as capacidades de comunicação, sentido de responsabilidade, trabalho em equipa, proatividade, espírito crítico, entre outras qualidades essenciais para o futuro profissional.

Infelizmente, ainda existem utentes que se deslocam à farmácia com a conceção que esta é um mero local de venda de medicamentos, na qual o farmacêutico apenas os dispensa, pedindo MSRM sem a mesma receita. Concretamente, nestas situações é essencial educar o utente, modificando a sua visão relativamente ao papel do farmacêutico e da própria farmácia. Esta preocupação é relevante, uma vez que é necessário evidenciar perante a sociedade a qualidade e importância dos cuidados e serviços farmacêuticos, que não se limitam, exclusivamente, à dispensa do medicamento.

Desta forma, o estágio curricular permite constatar que o farmacêutico é um elemento fundamental para a comunidade, não só para o esclarecimento de dúvidas e literacia em saúde como também no aconselhamento farmacêutico, sendo visto como primeira linha de uma equipa de saúde. Para tal, é essencial deter um conhecimento atualizado, consoante a evolução do setor, para atender às necessidades de cada utente.

4. Casos Clínicos

4.1. Queimadura Solar

Mulher estrangeira, com aproximadamente 28 anos, dirigiu-se à farmácia com uma queimadura solar na face devido à exposição inadequada à radiação ultravioleta UVA e UVB durante as suas férias.

Inicialmente questionei a senhora quanto à presença de febre, vômitos, cefaleias, tonturas e à toma de medicação fotossensibilizante, como por exemplo, antibióticos, antidepressivos ou retinoides, ao qual respondeu negativamente. Posteriormente, verifiquei que as lesões não eram numa grande extensão corporal e não havia presença de vesículas ou bolhas.

Consequentemente aconselhei a utilização de água termal, Uriage EAU THERMALE[®], para alívio imediato da irritação e dor cutânea¹⁵ e aplicação de CICAPLAST[®] Baume B5 da La Roche-Posay, duas vezes por dia após lavar e secar a pele, para alívio da irritação, reparação e proteção da pele lesada.¹⁶

Posteriormente, para o caso de sentir dor recomendei a toma de um analgésico oral, como o Ben-U-Ron[®] 500mg de 8/8h, 1 a 2 comprimidos¹³, ou o Brufen[®] 400mg de 8/8h, 1 comprimido.¹⁴

No final do atendimento, recomendei medidas não farmacológicas, nomeadamente: banho de água fria ou utilização de compressas de água fria para diminuir a temperatura da pele e a inflamação, dor e o rubor, aplicação de produtos pós-solar após a exposição solar para regenerar e hidratar a pele, aumentar a ingestão de líquidos, aplicar proteção solar meia hora antes da exposição solar e renovar de 2/2h ou após o banho para prevenir futuras queimaduras, evitar a exposição solar das 11h às 17h e uso de roupa adequada.

4.2. Blefarite

Utente do sexo feminino, apresenta-se na farmácia solicitando aconselhamento após ter acordado com a sensação de ter “alguma coisa” no olho que a incomodava e causava dor e comichão.

Mediante a situação, aconselhei a senhora a proceder à limpeza da zona à volta do olho e pálpebra com Blephaclean[®], que elimina a sujidade, impurezas e maquilhagem, permitindo, portanto, uma higiene eficaz, recomendando a sua utilização duas vezes por dia,

de manhã e à noite.⁷ Além disso, sugeri a solução eletrolisada Ocudox™®, destinada ao auxílio no tratamento e sintomas relacionados com blefarite, sendo aplicadas duas pulverizações num disco de algodão, devendo fechar o olho e realizar um movimento horizontal pelo menos três vezes, duas vezes por dia, após a limpeza com o Blephaclean®.⁸

Por fim, alertei a senhora que no caso de apresentar agravamento da situação ou complicações se deveria dirigir ao oftalmologista para avaliar a sua situação.

4.3. Hemorroidas

Utente masculino, de idade compreendida entre os 40 e 50 anos, procura na farmácia algo para a sua crise hemorroidária, referindo que tem perda de sangue ao defecar, prurido na região anal e dor.

Mediante a situação, questionei se a crise se devia ao consumo de álcool ou refeições com especiarias, alterações no trânsito intestinal ou se era hereditário, ao qual o senhor respondeu afirmativamente aos três fatores de risco. Desta forma, recomendei o Daflon® 1000mg a nível sistémico para o alívio da dor, desconforto e sangramento, uma vez que tem atividade nas células inflamatórias e protege as veias hemorroidárias. O tratamento recomendado consiste no seguinte esquema: nos primeiros 4 dias tomar 1 comprimidos 3 vezes por dia, seguidamente nos 3 dias subsequentes, 1 comprimidos 2 vezes por dia e, posteriormente, realizar a posologia de manutenção com 1 comprimidos por dia.¹⁰

Para o tratamento local indiquei o Procto-Glyvenol®, visto que o tribenosídeo diminui a permeabilidade capilar, tem ação anti-inflamatória e atividade antagonista sobre substâncias endógenas que desencadeiam processos inflamatórios e melhora o tónus vascular. Por sua vez, o cloridrato de lidocaína tem ação analgésica aliviando o prurido, dor e ardor provocados pelas hemorroidas. O creme retal deve ser aplicado 2 vezes por dia, sendo recomendado de manhã e à noite após higiene da região anal, no período de sintomatologia aguda, posteriormente, quando diminuírem os sintomas deve aplicar uma vez ao dia. Além disso, alertei para a possível ocorrência de reações cutâneas locais, como dermatite de contato.¹¹

No final do atendimento, aconselhei medidas não farmacológicas, como o aumento da ingestão de alimentos ricos em fibras (fruta, vegetais, cereais) e água, evitar o consumo de álcool, alimentos picantes e tabaco, diminuir o esforço na evacuação, de forma a diminuir a pressão sobre a hemorroida para que estas não prolapsem, praticar atividade física e realizar banhos de imersão com água fria para alívio da dor.

4.4. Obstipação

Utente do sexo masculino deslocou-se à farmácia com queixas de obstipação que apresenta há 3 dias. Inquiri o senhor sobre o uso de laxantes anteriormente, ao qual respondeu negativamente, referindo que sentia dificuldade em defecar devido às fezes se apresentarem mais duras do que o habitual. Para descartar causas patológicas ou medicamentosas, questionei se tinha alguma doença diagnosticada, medicação crónica ou medicação nova no último mês, informando que não. Além disso, inquiri sobre a possibilidade da ingestão de água não ser a suficiente e sobre possíveis alterações alimentares, ao qual respondeu que tinha iniciado um novo plano alimentar.

Numa primeira fase abordei-o sobre a modificação no estilo de vida, aumentar a ingestão de alimentos ricos em fibra, água e praticar exercício físico, para aumentar o trânsito intestinal, melhorando a consistência das fezes.

Dado que apresentava desconforto e queria alívio imediato sugeri o laxante de contato Dulcolax[®] comprimido, 1-2 comprimidos à noite para que o movimento intestinal seja no período da manhã seguinte, visto que o seu efeito demora 6 a 12h, após a sua administração. Indiquei que deveria ingerir o comprimido inteiro, sem mastigar, partir ou chupar, com bastante água e não tomar conjuntamente com alimentos que diminuam a acidez do trato gastrointestinal, como leite ou medicamentos inibidores da bomba de protões.^{6,9}

Por último, alertei para possíveis efeitos adversos como, cólicas, diarreia, dor abdominal, náuseas ou desconforto e, no caso de a obstipação persistir após uma semana de tratamento que deveria consultar o médico.⁹

4.5. Alergias

Utente do sexo feminino, com aproximadamente 35 anos, solicitou, no período da manhã, aconselhamento para a sua crise de rinite alérgica sazonal, queixando-se de espirros, congestão e prurido nasal, indicando que precisava de ir trabalhar.

Após ter questionado a senhora quanto à presença de sintomas oculares, como um ligeiro inchaço e/ou vermelhidão na zona das pálpebras ou outros sintomas associados, esta respondeu negativamente. Desta forma, aconselhei a toma de cetirizina, antagonista seletivo dos recetores H1 periféricos, devendo tomar 1 comprimido de 10mg 1 vez por dia.¹²

Em função da preocupação da senhora indiquei que este medicamento tinha menores efeitos adversos no SNC, como sonolência, fadiga, cefaleia e tontura, podendo, portanto, tomar no preciso momento.¹²

No final do atendimento, alertei para que no caso de persistência ou agravamento dos sintomas deveria consultar o médico.

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Áreas Profissionais: A Farmácia Comunitária. [Consult. a 21 abr. 2023]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. PARLAMENTO EUROPEU; CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia. (2013).
3. INFARMED, I.P. – Medicamentos Manipulados [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º224/2015. Diário da República n.º 144/2015, Série I. (2015) 5037–5043.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 97/2018. Diário da República n.º69/2018, Série I. n.º9/2018 (2018) 1556–1557.
6. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Dulcolax 5mg. [Consult.19 abr. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. LABORATOIRES THÉA- Blephaclean. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://thea.pt/produtos/blephaclean>
8. BRILL PHARMA PORTUGAL- Ocudox. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://brillpharma.pt/ocudox/>
9. Dulco® - Dulcolax® Comprimidos. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://www.dulcolax.com/pt-pt/todos-os-produtos/dulcolax-comprimidos>
10. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Daflon 1000mg. [Consult.15 abr. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Procto-Glyvenol 50mg/g + 20mg/g. [Consult.15 abr. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
12. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Cetirizina Bluepharma 10mg. [Consult.19 abr. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

13. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Ben-U-Ron 500mg. [Consult.14 abr. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
14. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Brufen 400mg. [Consult.14 abr. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
15. URIAGE®- Água Termal de Uriage. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://www.uriage.pt/produtos/agua-termal-de-uriage>
16. LA ROCHE-POSAY®- Cicaplast Baume B5: Repara a pele seca. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://www.laroche-posay.pt/cicaplast/cicaplast-baume-b5>
17. TITU, M. A., 2010. Applying the Kaizen Method and the 5S Technique in the Activity of Post-Sale Services in the Knowledge-Based Organization. Proceedings of the International MultiConference of Engineers and Computer Scientists 2010 Vol. III.

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE

Unidade Hospitalar de Bragança

Sob orientação da Dra. Maria Ângela de Aragão

Lista de Abreviaturas

AUE	Autorização de Utilização Excepcional
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FH	Farmácia Hospitalar
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
LASA	<i>Look-Alike, Sound-Alike</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SWOT	<i>Strengths, Weakness, Opportunities and Threats</i>
ULSNE	Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

I. Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH) é uma área de especialização que, conforme o Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de fevereiro de 1962, se caracteriza pelas atividades farmacêuticas incluídas no seio das instituições hospitalares ou serviços a eles ligados, executadas por farmacêuticos e praticadas organizacionalmente através dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH).¹ Desta forma, os farmacêuticos hospitalares são fundamentais no funcionamento da estrutura hospitalar, no qual exercem amplas atividades, nomeadamente a seleção, aquisição, gestão de *stocks*, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde. Além disso, fornecem a informação e o aconselhamento sobre a segurança, eficácia e eficiência dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, assim como as condições adequadas de conservação, aos utentes, doentes e/ou aos cuidadores e aos outros profissionais de saúde.^{2,3}

Compete ao farmacêutico hospitalar garantir que o doente usufrua de uma terapêutica medicamentosa otimizada, através do controlo do circuito do medicamento, que permita assegurar que as premissas: o doente certo, medicamento certo, forma farmacêutica certa na dose certa, via e tempo de administração certo, informação e documentação correta e a monitorização certa são comprimidas.^{2,3}

O plano de estudos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite, no 2º semestre do 5º ano, a realização de um estágio em FH. Desta forma, alicerçada ao interesse suscitado por esta área da profissão farmacêutica, tive a possibilidade de realizar um estágio curricular nos SFH da Unidade Hospitalar de Bragança, da Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE (ULSNE) no período de 2 de maio de 2023 até 30 de junho de 2023, sob orientação da Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos, Dra. Maria Ângela de Aragão.

Os SFH da ULSNE são constituídos, de uma forma geral, pelas secções de armazenamento e distribuição de medicamentos e dispositivos médicos nos regimes de internamento (distribuição tradicional, distribuição em sistemas automatizados (PYXIS®) e em dose unitária) e ambulatório, Farmacotecnia, Verificação e Validação das prescrições, Gestão e Compras. Tendo tido a oportunidade de, inicialmente, conhecer as instalações e a medicação presente no âmbito hospitalar, e, posteriormente, a passagem pelas diversas áreas do SFH.

O seguinte relatório segue o modelo de uma análise *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats* (SWOT), avaliando, sucintamente, os fatores internos, Pontos Fortes e Pontos Fracos,

e fatores externos, Oportunidades e Ameaças, do desempenho profissional do estágio curricular realizado em FH.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Visão Integrada das Tarefas Diárias nos Setores que Constituem os Serviços Farmacêuticos Hospitalares

No período de estágio tive a oportunidade de conhecer as funções e responsabilidades desempenhadas pelos farmacêuticos responsáveis, nas diversas valências que constituem os SFH. Ainda que o período de estágio seja limitado, o contato com os diferentes setores permitiu ter uma visão geral das tarefas realizadas em FH, tendo cada um deles particularidades a nível logístico, operacional e legal.

2.1.2. Gestão de Medicamentos

A gestão de medicamentos detém várias fases, entre elas a seleção, aquisição, armazenamento, distribuição, a administração ao doente e, por último, a monitorização terapêutica.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), na qual forma parte a diretora técnica dos SFH e mais dois farmacêuticos, é responsável pela seleção dos medicamentos que abrangem o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), sendo selecionados aqueles que correspondem às necessidades terapêuticas do doente do hospital, segundo a política do medicamento, e tendo em consideração a relação custo/efetividade.⁴

Em articulação com o setor do Aproveitamento, o farmacêutico responsável pela aquisição dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos avalia, individualmente, o histórico de consumo do hospital, *stock* disponível, fornecedores e o ponto de encomenda. Neste âmbito pude presenciar pedidos de compras, no qual se verificou os parâmetros mencionados anteriormente e quando o medicamento era de autorização de utilização excecional (AUE), na nota de encomenda era adicionado a identificação, uma vez que os pedidos de AUE são avaliados pelo INFARMED, I-P. no qual são identificados os medicamentos e o número de unidades autorizadas.⁵ Desta forma, são analisadas as quantidades necessárias, respeitando os critérios dos concursos públicos para aquisição, satisfação do doente e gestão do impacto económico.

2.1.3. Monitorização das Condições de Financiamento

Os medicamentos usados para o tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas detêm um regime especial de comparticipação, apresentando um acréscimo do encargo para o Serviço Nacional de Saúde.⁶

Desta forma, a Portaria n.º 48/2016, artigo 7.º, n.º4 indica que se deve reportar, mensalmente, através do Portal do Medicamento Hospitalar, acessível no INFARMED, I.P. o registo mínimo para os medicamentos biológicos.⁶

Neste sentido, visto que o registo é realizado pelo SFH, tive a oportunidade, com a farmacêutica responsável, de elaborar a listagem de registo mínimo para o INFARMED, I.P., no qual estão descritos a data de dispensa, número de processo do doente, género, data de nascimento, data de início da terapêutica atual, terapêutica prescrita, quantidade dispensada, local de prescrição, entidade, ocorrência de reações adversas no doente com a respetiva data da notificação e data do fim da terapêutica.⁶

2.1.4. Distribuição

O setor da distribuição tem como objetivo garantir o acesso aos medicamentos e produtos de saúde, assegurando que o doente internado ou em regime ambulatorio cumpra o seu plano farmacoterapêutico.

Previamente à Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) o farmacêutico responsável por cada serviço do hospital realiza a validação terapêutica das prescrições médicas de modo a evitar, nomeadamente, possíveis interações medicamentosas, duplicações da terapêutica ou posologias desajustadas, garantindo a racionalização e uso correto dos medicamentos. Esta intervenção farmacêutica é de grande relevância para o acompanhamento do plano farmacoterapêutico dos doentes, aumentando a segurança no circuito do medicamento e outros produtos de saúde.

Na DIDDU são gerados mapas para se proceder à preparação da medicação, para cada doente internado, por dose unitária, sendo dispensado medicação para o período de 24h, exceto nalgumas ocasiões, como por exemplo fim-de-semana e feriados, podendo estar abrangidos períodos de 48/72h.

Por sua vez, a dispensa de medicamentos sujeitos a estatutos legais específicos, estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados, detinham um circuito de distribuição

próprio, sendo que no caso dos estupefacientes e psicotrópicos era necessário proceder ao preenchimento do modelo presente no Anexo X da Portaria n.º981/98, de 8 de junho (Anexo I), obrigatório para a dispensa dos mesmos, uma vez que a requisição era individualizada por medicamento e por doente. Os hemoderivados, como a albumina humana ou imunoglobulina humana, também detêm de uma requisição específica devendo ser preenchido, previamente, o Modelo n.º 1804 da INCM (Anexo II). Neste âmbito, pude observar o preenchimento, por parte do farmacêutico responsável, de ambos os anexos e, posteriormente, a respetiva dispensa.

A distribuição a doentes em ambulatório visa o controlo e vigilância de determinadas terapêuticas, devido aos efeitos secundários graves, garantir a adesão à terapêutica e a administração correta. Assim, utentes com patologias específicas abrangidas por regimes excecionais de comparticipação, como hepatite C, infeção com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Insuficiência renal crónica e Transplantação renal, Artrite reumatoide, Espondilite anquilosante, Artrite psoriática, Artrite idiopática juvenil poliarticular ou Psoríase em placas, deslocam-se à FH para adquirir a sua medicação.⁷ Neste sentido, pude, sob supervisão do farmacêutico responsável, dispensar, consoante a data da próxima consulta, a quantidade de cada medicamento prescrito, questionar ao utente se detinha dúvidas na administração e, posteriormente, realizar o registo da dispensa, identificando o utente e o número de unidades dispensadas, lote e data da dispensa. A prescrição médica deveria incluir a identificação do doente, data da prescrição, denominação comum internacional do fármaco, respetiva dosagem, forma farmacêutica, via de administração e identificar o médico prescriptor específico da especialidade.

Os SFH são, também, responsáveis pela distribuição às 14 Unidades de Cuidados Primários do distrito de Bragança, bem como às Unidades de Cuidados Paliativos, Consulta do Viajante e Centros de Diagnóstico Pneumológico. Além disso, mensalmente, realiza-se a dispensa pela FH no ambulatório, em regime de proximidade para os diferentes concelhos, evitando as deslocações aos estabelecimentos hospitalares e contribuindo, assim, para a continuidade do tratamento, mantendo a segurança e monitorização farmacêutica do resultado, bem como a rastreabilidade do processo de dispensa. Neste sentido, com a supervisão do farmacêutico responsável pela distribuição em regime de ambulatório, pude contactar o doente, informar sobre o envio dos medicamentos e, posteriormente, preparar a medicação.

2.1.4.1. Distribuição Tradicional

O sistema de Distribuição por Reposição de *Stocks* Nivelados consiste na reposição de *stock*, com recurso a requisições manuais ou eletrónicas, ou com a utilização de sistemas automatizados localizados nos Serviços Clínicos.

Nos SFH da ULSNE a reposição semiautomática, Pyxis[®], encontra-se implementada em dois serviços clínicos, com 4 estações (Urgência Observação, Urgência Triagem, Serviço de Medicina Intensiva ala I e II), sendo responsabilidade do farmacêutico.

O Pyxis[®] permite, aos serviços clínicos, ter um *stock* de medicamentos e produtos de saúde, com acesso imediato, facilitando a acessibilidade regular aos mesmo no momento da administração. O *stock* é, portanto, estabelecido entre os SFH e os Serviços Clínicos, consoante o consumo dos medicamentos e produtos de saúde nos respetivos serviços, sendo estipulado um nível máximo e mínimo, e a periodicidade da reposição é definida entre os intervenientes.

Neste sentido, pude colaborar na preparação dos medicamentos necessários para a reposição do Pyxis[®], após a análise dos *stocks* mínimos e, posteriormente, acompanhar o farmacêutico responsável aos serviços, para proceder à reposição.

2.1.5. Realização de uma Apresentação ao Serviço e Pesquisa de Conteúdos

A FH exige uma constante procura de informação, para atualização do conhecimento técnico e científico, neste sentido fui incentivada a realizar diversas pesquisas, que permitiram desenvolver e expandir os meus conhecimentos.

Além disso, no plano de estágio consta a realização de uma apresentação ao corpo farmacêutico dos SFH, no qual foi sugerido o estudo da estabilidade após abertura das soluções orais, suspensões orais, xaropes e colírios usados nos diversos serviços do hospital. Este trabalho tinha como objetivo consciencializar os profissionais de saúde da relevância de anotar o dia de abertura, para garantir que o fármaco conserve a sua integridade na administração.

2.1.6. Auditorias Internas

Durante o estágio, os farmacêuticos responsáveis realizaram auditorias internas aos respetivos carros de emergências dos serviços do hospital, nas quais pude estar presente,

como por exemplo os serviços Cirurgia Mulheres e Homens, Pediatria, Obstetrícia e Bloco Operatório.

As auditorias às áreas da medicação, nos diversos serviços clínicos, têm como objetivo verificar prazos de validade e *stock* dos fármacos, estupefacientes e fluídos, garantindo a conformidade dos mesmos e, no caso de existir não conformidades, implementar medidas corretivas.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Farmacotecnia

O ramo da farmacotecnia na ULSNE está pouco desenvolvido, apresentando um reduzido número de manipulados, realizando, principalmente, a preparação de álcool a 50% e 60% e a reembalagem e rotulagem dos medicamentos sólidos orais destinados à DDDU, que permitia a sua posterior distribuição em unidade, devendo constar o princípio ativo, dosagem, prazo de validade e lote interno.

A Unidade de Preparação de Citotóxicos, responsável pela reconstituição e manipulação de agentes antineoplásicos, é um ramo da farmacotecnia com um papel relevante, atualmente, na saúde, neste sentido teria sido uma mais valia adquirir no estágio conhecimentos práticos e teóricos no âmbito oncológico.²

Apesar disso, a Unidade Hospitalar de Macedo de Cavaleiros, constituída por um Hospital de Dia Oncológico, desempenha um papel fundamental na gestão e controlo dos medicamentos citostáticos proveniente do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Medicação de Âmbito Hospitalar

A medicação no âmbito hospitalar detém particularidades quando comparada à da dispensada no âmbito da farmácia comunitária, já que na FH existe um conjunto de fármacos de uso exclusivo, que detém uma maior singularidade e complexidade, como por exemplo a medicação biológica (Upadacitinib, Adalimumab, Etanercept, entre outros).

Durante o estágio, tive a oportunidade de explorar, contatar e compreender a adequabilidade para as respetivas situações clínicas e os procedimentos legais específicos que

são exigidos para alguns fármacos, aumentando a aprendizagem científica no meu percurso académico.

2.4. Ameaças

2.4.1. Duração do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

Ainda que a planificação do estágio permita experienciar as diversas atividades dos SFH, a sua curta duração impede a assimilação gradual, de todo o conhecimento que me era transmitido, uma vez que a área hospitalar detém procedimentos com uma maior complexidade e especificidade.

Desta forma, embora proporcione algumas das bases para o futuro profissional, o período de estágio, nesta área de especialização, deveria ser alargado para permitir que o conhecimento das tarefas realizadas, pelo farmacêutico hospitalar, seja aprofundado e ampliado.

2.4.2. Rutura de stock

No período de estágio, constatei que existia uma rutura de stocks nalguns fármacos, como por exemplo do Alfalcitdol 0,25µg, o que exigia por parte do farmacêutico a rentabilização do stock, procura de alternativas terapêuticas e, por vezes, pedido de empréstimos a outros hospitais.

A rutura do fornecimento de medicamentos leva à indisponibilidade temporária ou permanente, potencial ou real, de uma determinada apresentação de um medicamento no mercado nacional, cuja notificação é da responsabilidade do titular de autorização de introdução no mercado, uma vez que condiciona a satisfação das necessidades dos doentes.⁸

3. Reflexões Finais

Os farmacêuticos na FH têm um papel fulcral no circuito do medicamento, através da validação da prescrição médica, distribuição da medicação aos doentes internados ou em regime ambulatorio, gestão e aprovisionamento.

O estágio curricular permitiu experienciar um dos ramos de atuação farmacêutica e constatar a importância que o farmacêutico detém a nível hospitalar, colaborando na prestação de cuidados de saúde, uma vez que garante a qualidade, eficácia e segurança do medicamento e produtos de saúde. Além disso, proporciona novas competências nesta área, alargando o conhecimento técnico-científico e contribuindo para a minha formação pessoal e profissional.

Embora o período de estágio seja curto foi possível compreender as particularidades dos medicamentos de uso exclusivo hospitalar, conhecer os sistemas de distribuição, perceber a dinâmica da integração organizacional dos SFH, contactar com as tarefas do farmacêutico e a sua complexidade.

Desta forma, o estágio proporcionou a consolidação do conhecimento teórico fornecido nas diversas unidades curriculares, aquisição de uma nova aprendizagem enriquecedora e uma visão da atividade farmacêutica em meio hospitalar que, por vezes, é desvalorizada quando comparada aos restantes profissionais de saúde, devendo ser integrados na equipa multidisciplinar, uma vez que são especialistas do medicamento.

4. Referências Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE; ASSISTÊNCIA - DIRECÇÃO-GERAL DOS HOSPITAIS - Decreto-Lei n.º 44 204. Diário do Governo n.º 40/1962 - Série I. (1962) 164–166.
2. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. (2005).
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo I: Processos de Suporte. (2018) 2–75.
4. PAREDES, Município D. E.; SOUSA, Miguel De; MIGUEL, Ricardo - Diário da República, 2ª série — N.º 55 — 17 de março. (2017).
5. INFARMED, I.P. - Autorização de Utilização Excepcional (AUE) - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial
6. DIÁRIO DA REPÚBLICA-Portaria n.º 48/2016, de 22 de março- [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/48-2016-73934158>
7. INFARMED, I.P. - Regimes excepcionais de comparticipação - [Consult. 5 jun. 2023]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comparticipacao>
8. INFARMED, I.P. - Gestão da disponibilidade do medicamento - [Consult. 8 jul. 2023]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/gestao-da-disponibilidade-do-medicamento>

Anexo II: Modelo n.º 1804 da INCM.

Número de série 3019141 VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

QUADRO A

Apor etiqueta autocolante, cópia ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação: **QUADRO D**

(A preencher pelo médico e pelo enfermeiro responsável pela administração*)

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

PARTE III

Monografia

“Impacto da Tuberculose na Gravidez, no Desenvolvimento Fetal e na Amamentação”

Sob orientação do Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima

Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
APA	Ácido Para-Aminosalicílico
ARN	Ácido Ribonucleico
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BDQ	Bedaquilina
DGS	Direção-Geral da Saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ECG	Electrocardiograma
EMA	European Medicines Agency
EMB	Etambutol
FDA	Food and Drug Administration
IFN-γ	Interferão- γ
IGRA	Teste Interferon Gamma Release Assay
INH	Isoniazida
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LFX	Levofloxacina
MDR-TB	Tuberculose Multirresistente
MFX	Moxifloxacina
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PK/PD	Farmacocinéticos/Farmacodinâmicos
PZA	Pirazinamida
RIF	Rifampicina
RxT	Radiografia de Tórax
TAAN	Testes de Amplificação de Ácidos Nucleicos
TB	Tuberculose
TPI	Terapêutica Preventiva com Isoniazida
TSA	Testes de Suscetibilidade a Antibacilares
TST	Prova Cutânea da Tuberculina
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que apesar dos fármacos e dos novos meios de diagnóstico disponíveis, é, atualmente, a segunda principal causa de morte por doença infecciosa, cuja incidência tende a aumentar. As grávidas constituem um grupo populacional com características particulares, de tal modo que o diagnóstico e tratamento de determinadas doenças pode ser um desafio. No caso da TB, o diagnóstico precoce e o acompanhamento por uma equipa multidisciplinar são cruciais para ditar o início do tratamento e diminuir a ocorrência de complicações. A TB congénita apesar de incomum, é uma complicação grave, cujas manifestações clínicas devem ser avaliadas nos neonatos, especialmente quando a mãe foi, previamente, diagnosticada com TB. Embora, os fármacos antituberculosos de 1ª linha sejam considerados seguros, sabe-se que alguns são excretados em quantidades reduzidas no leite materno e sua utilização está associada a alguns riscos. Já os fármacos de 2ª linha estão associados a maiores riscos, não havendo, porém, literatura suficientemente robusta sobre a sua excreção no leite materno, devendo a sua administração ser avaliada individualmente. Os dados sobre este grupo específico de população são limitados, pois durante a gravidez há alterações fisiológicas que modificam a farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) dos fármacos, no entanto, a inclusão de grávidas nos estudos de novos fármacos e novos regimes terapêuticos não é consensual.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose; Tuberculose congénita; Gravidez; Amamentação.

Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, which despite the availability of drugs and new diagnostic methods, is currently the second leading cause of death from infectious disease, with its incidence tending to increase. Pregnant women constitute a population group with particular characteristics, to the extent that the diagnosis and treatment of certain diseases can be challenging. In the case of TB, early diagnosis and monitoring by a multidisciplinary team are crucial to determine the initiation of treatment and reduce the occurrence of complications. Congenital TB, although uncommon, is a serious complication whose clinical manifestations should be evaluated in neonates, especially when the mother has been previously diagnosed with TB. Although first-line antituberculis drugs are considered safe, it is known that some are excreted in reduced amounts in breast milk, and their use is associated with some risks. On the other hand, second-line drugs are associated with greater risks, but there is not enough robust literature on their excretion in breast milk, so their administration should be evaluated on an individual basis. Data on this specific population group are limited because during pregnancy there are physiological changes that modify the pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) of drugs, however, the inclusion of pregnant women in studies of new drugs and new therapeutic regimens is not consensual.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculosis; Congenital Tuberculosis; Pregnancy; Breast-feeding.

I. Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico descoberto por Robert Koch, em 1882. Normalmente, é transmitida por via aérea, sendo uma bactéria aeróbia obrigatória, intracelular facultativa de crescimento lento e apresenta uma parede celular rica em conteúdo lipídico, sendo, por isso, considerada um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR).¹

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a TB como uma emergência de saúde pública a nível global, o que levou à implementação de estratégias e planos para a consciencialização da prevenção, controlo e tratamento da doença. Em 2021, a TB representava, ainda, um importante e não negligenciável problema de saúde pública apesar do desenvolvimento de novos fármacos e de novos meios de diagnóstico, constituindo a segunda principal causa de morte por doença infecciosa e a décima terceira causa de morte a nível mundial.²

A OMS propôs um plano estratégico com o intuito de pôr fim à epidemia global da TB tendo como meta até 2030, a redução de 80% na incidência e 90% nos óbitos. No entanto, alcançar estes objetivos poderá ser um desafio, uma vez que a pandemia de COVID-19 teve impacto no acesso ao diagnóstico e tratamento da TB.²

Apesar de ser considerado um país de baixa incidência e do número de novos casos de TB ter decrescido, Portugal é o País da Europa Ocidental no qual se regista a maior taxa de incidência da doença.³

Durante a gravidez, apesar das alterações anatomofisiológicas características deste período, a suscetibilidade para adquirir TB, a progressão de infeção latente para ativa e a resposta à terapêutica não sofrem alterações. Contudo, durante a gestação podem ocorrer resultados clínicos negativos tanto na grávida como no feto, consoante o local e gravidade da doença, resposta à terapêutica antituberculosa, idade gestacional aquando o diagnóstico e coinfeção por VIH, sendo, portanto essencial o diagnóstico e tratamento precoce.⁴

No decorrer da gestação, a função imunológica sofre alterações, podendo-se atingir um estado de imunossupressão, o que, por sua vez, pode ter influência nas manifestações clínicas da TB ativa e na sensibilidade quando se realiza o diagnóstico. Deste modo, a OMS propôs a triagem de quatro sintomas, nomeadamente, tosse, febre, hiperidrose noturna e perda de peso. Contudo esta triagem não é nem específica, nem sensível, devendo-se, sempre que possível, recorrer a outras tecnologias de diagnóstico, como por exemplo a radiografia

de tórax (RxT) e ao diagnóstico molecular, para uma melhor detecção e diagnóstico da doença.⁴

O tratamento da TB durante a gravidez deve ser acompanhado por uma equipa multidisciplinar, na qual se incluem médicos obstetras e neonatologistas, microbiologistas, entre outros profissionais de saúde, com o objetivo de definir o tratamento adequado, minimizar as complicações e resultados clínicos negativos, evitar a transmissão vertical da TB e evitar o desenvolvimento de resistência aos fármacos antituberculosos, garantindo, portanto, resultados positivos tanto na grávida como no feto.⁴

A TB congénita apesar de ser uma doença grave e incomum está associada a uma elevada taxa de mortalidade se não for diagnosticada e tratada atempadamente, sendo, portanto, essencial o diagnóstico diferencial e precoce das infeções neonatais e/ou pulmonares nos latentes. A elevada bacilemia, a doença disseminada, a TB pulmonar com presença de bacilos na expetoração, a coinfeção por VIH, a diabetes *mellitus*, a desnutrição grave, o tabagismo e o alcoolismo por parte da grávida constituem os principais fatores de risco para transmissão da TB para o feto.⁵

Esta revisão tem como objetivo analisar a atual abordagem da TB, quanto ao diagnóstico, tratamento e prevenção da doença, com especial foco na gravidez, avaliando também os possíveis impactos da doença não só para a grávida e para o neonato, mas também na amamentação.

2. *Mycobacterium tuberculosis*

2.1. Epidemiologia

A OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que em 2021, 10,6 milhões de pessoas contraíram TB em todo o mundo, o que se traduz num aumento de 4,5% quando comparado aos 10,1 milhões de casos verificados no ano 2020. Apesar da TB poder afetar qualquer indivíduo independentemente do sexo ou idade, esta é mais prevalente em adultos, nomeadamente do sexo masculino, representando cerca de 6,0 milhões dos casos, enquanto que nas crianças registam-se 11% dos casos. Do ponto de vista geográfico, 45% dos novos casos foram registados no Sudeste Asiático, fazendo desta a região com maior incidência de novos casos. Paralelamente, as regiões de África e do Pacífico Ocidental registaram 23% e 18% dos novos casos, respetivamente. Em 2021, destaca-se o facto de 87% dos novos casos terem surgido nos 30 países com maior incidência de TB, destacando-se, assim, países como a Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, Nigéria, Bangladesh e África do Sul. Contrariamente ao que se tem vindo a verificar nas últimas duas décadas, em que se observou um declínio de aproximadamente 2%/ano, entre 2020 e 2021, a taxa de incidência de TB aumentou 3,6%, assim como o número de mortes que, também, registou um aumento entre 2019 e 2021, contrariando a redução verificada entre 2005 e 2019.²

A TB constitui a segunda principal causa de morte por doença infecciosa, precedida pela COVID-19. Ademais, considerando todas as enfermidades, a TB constitui a décima terceira principal causa de morte em todo o mundo, sendo também a principal causa de morte nos indivíduos co-infectados por VIH e uma das principais causas de morte relacionadas com a resistência aos antimicrobianos. Em 2021, a TB foi responsável por 1,6 milhões de mortes em todo o mundo, das quais 187 000 correspondiam a indivíduos com coinfeção pelo VIH.²

Relativamente à confirmação bacteriológica da TB pulmonar, em 2021, apenas 63% dos 5,3 milhões de casos notificados tiveram confirmação laboratorial. Este valor é inferior em países em desenvolvimento, uma vez que o acesso aos testes de diagnóstico é muito limitado, verificando-se o uso de testes moleculares rápidos em apenas 38% do total de diagnósticos, representando, ainda assim, um aumento de 5% face ao ano anterior.²

Em Portugal, o número de novos casos de TB tem vindo a decrescer, tendo sido alcançado, em 2015, o limite considerado como de baixa incidência (20 casos por 100 mil habitantes por ano). Não obstante, Portugal é o país da Europa Ocidental onde se regista a

maior taxa de incidência da doença, 13,5 por 100 mil habitantes em 2021, tendo sido notificados 1513 casos de TB, dos quais 1401 corresponderam a novos casos e 112 a reinfeções, o que representa uma taxa de notificação de 14,6 casos por 100 mil habitantes. A Região de Lisboa e Vale do Tejo e a Região Norte foram as regiões onde se verificou, em 2021, a ocorrência de maiores taxas incidência com 16,5 e 17,3 casos por 100 mil habitantes, respetivamente. Analisando em detalhe estes dados presentes no relatório de vigilância e monitorização da TB em Portugal, verifica-se que uma elevada proporção da população imigrante e os indivíduos co-infetados por VIH representam, respetivamente, 51,0% e 14,7% dos casos notificados no distrito de Lisboa. Já no distrito do Porto, predomina a dependência de álcool ou drogas em 8,2% e 6,6% dos casos, respetivamente, população diabética 7,4% e silicose em 8,2% dos casos.³ Em 57% dos casos foi feita a confirmação por cultura ou exame direto e teste de amplificação de ácidos nucleicos.³

Analisando com maior detalhe a população portuguesa, verifica-se que o sexo masculino representa 66,4% do total de casos notificados em 2021, correspondendo, na sua maioria, a indivíduos na idade adulta. Por sua vez, a taxa de incidência em crianças dos 0 aos 5 anos foi de 3,78 casos por 100 mil habitantes. Em 2021, a TB pulmonar representou 71,2% dos casos notificados, ao passo que, as formas linfáticas extratorácica e pleural da TB são as principais formas da doença extrapulmonar, com 7,7% e 5,3% dos casos, respetivamente. Relativamente à evolução e prognóstico dos infetados, o sucesso terapêutico foi alcançado em 61% da totalidade dos casos confirmados, tendo sido registadas, ainda assim, 80 mortes por TB, muitas delas associadas às comorbilidades anteriormente enumeradas.³

De forma a atingir as metas definidas pela OMS que visam reduzir, até 2030, em 90% o número de óbitos por TB e em 80% a taxa de incidência da doença, tendo como base os valores registados em 2015, Portugal dispõe de rastreio e tratamento gratuito, e acesso a consultas de TB nos Centros de Diagnóstico Pneumológico. Por outro lado, com o intuito de alcançar os objetivos estipulados, surge a necessidade de implementar novas estratégias, como por exemplo a identificação dos grupos vulneráveis que apresentem maior risco de desenvolver TB ativa, monitorização resultados e a diminuição da mediana de dias até ao diagnóstico.^{2,3}

2.2. Transmissão, Patogênese e Resposta Imunológica

A TB é transmitida quando indivíduos com TB pulmonar ativa ou laríngea libertam aerossóis contendo bacilos viáveis, quando tosem, cantam, espirram ou executam outras ações que envolvam a formação de gotículas infecciosas provenientes de secreções respiratórias das vias aéreas, sendo estas, posteriormente, inaladas por pessoas suscetíveis.⁶ O contágio depende da suscetibilidade do hospedeiro, da quantidade de bactérias expelidas, do tempo de permanência do agente etiológico no ambiente, bem como das características relacionadas com o contato como duração, local e frequência. Além disso, as condições económicas, sociais e políticas também desempenham um papel relevante no contágio por *M. tuberculosis*, uma vez que nos países em desenvolvimento, aliado a um grau de exposição superior verifica-se, também, o acesso precário a cuidados de saúde.⁷

Após a inalação das gotículas, de aproximadamente 1-5µm, contendo bacilos de *M. tuberculosis*, este microrganismo deposita-se nos alvéolos pulmonares, sendo, inicialmente, fagocitado pelos macrófagos alveolares e células dendríticas residentes. Para tal, é necessário o reconhecimento de moléculas específicas do agente etiológico pelos recetores das células fagocitárias, como por exemplo os recetores *Toll-like* (TLR-2, TLR-4 e TLR-9), os recetores lectinas tipo-C (recetores da manose e Dectina-1), e a família de recetores citoplasmáticos similares ao domínio de oligomerização de ligação a nucleótidos.⁷

Apesar da resposta inata e imune ter como objetivo a eliminação do agente patogénico, para assegurar a sua sobrevivência e desenvolvimento de infeção crónica, *M. tuberculosis* adota determinadas estratégias, como por exemplo a transformação de fagossomas contendo bactérias em compartimentos antimicrobianos acidificados, maturação dos fagossomas e inibição da apoptose e necrose. Neste caso, ocorre multiplicação dos bacilos no interior do macrófago, induzindo a produção de quimiocinas e citocinas pro-inflamatórias e o recrutamento de monócitos, neutrófilos e macrófagos adicionais, para a região, formando-se granulomas precoces, tal como representado na Figura 1.⁶

Posteriormente, e se a primeira linha de defesa não eliminar a bactéria, há invasão do tecido intersticial pulmonar, ocorrendo a ativação das células da imunidade adaptativa, nomeadamente, os linfócitos T CD4+ e T CD8+, pelas células apresentadoras de antígeno, células dendríticas e monócitos que migram para os gânglios linfáticos pulmonares, onde apresentam os antígenos do agente patológico através das moléculas de classe II do complexo major de histocompatibilidade aos recetores das células T. Além disso, verifica-se a interação de quimiocinas co-estimuladoras (ex. CCL19 e CCL21), a segregação de citocinas

(IL-12) e produção de interferão- γ (IFN- γ).⁸ Contudo, a imunidade adaptativa não é completamente eficaz, uma vez que, embora restrinja o crescimento bacteriano, raramente elimina as bactérias. Além disso, o período decorrente entre o estabelecimento da infecção e a migração dos linfócitos T para o local de ação é de aproximadamente 8 dias, provocando intensificação da replicação bacteriana, condicionando, portanto, a capacidade de resposta do hospedeiro.⁷

Nesta fase, o recrutamento de células imunes, incluindo linfócitos T e linfócitos B, para o parênquima pulmonar leva à formação de granulomas locais ou tubérculos. Embora o granuloma impeça a disseminação de *M. tuberculosis*, este constitui um nicho para a persistência bacteriana a longo prazo, num estado de replicação lento. Neste caso, a infecção designa-se por latente, uma vez que o indivíduo não apresenta nem sinais, nem sintomas da doença.^{9,10} Contudo, se a carga bacteriana for elevada o granuloma pode perder a sua integridade levando à necrose caseosa celular, caracterizada pela degradação crónica e de longa duração dos tecidos lesionados por ação de enzimas, podendo, então, ocorrer a disseminação para outros órgãos, inclusive o cérebro. O desenvolvimento de sintomas nesta condição clínica, designada por TB extrapulmonar, dependerá sobretudo do órgão afetado. Assim, a TB progride para um estado de infecção ativa, no qual o hospedeiro apresenta doença sintomática e pode infetar novos hospedeiros, tal como se pode verificar na Figura 1.^{9,10}

As manifestações clínicas, na maioria das vezes, a nível pulmonar, são inespecíficas manifestando-se através de sintomas sistémicos como febre, perda de peso, astenia, anorexia, suores noturnos e fadiga.¹¹ A gravidade destes sintomas depende do indivíduo, sendo, geralmente, mais grave quando há reativação do agente patogénico, quando comparada à infecção normalmente assintomática desenvolvida após primeiro contato. Além disso, o indivíduo pode desenvolver doença sintomática até dois anos após a infecção e, por outro lado, a infecção latente pode ser reativada décadas após a infecção inicial, verificando-se que défices nos linfócitos T CD4+ estejam na origem da reativação de *M. tuberculosis*.¹²

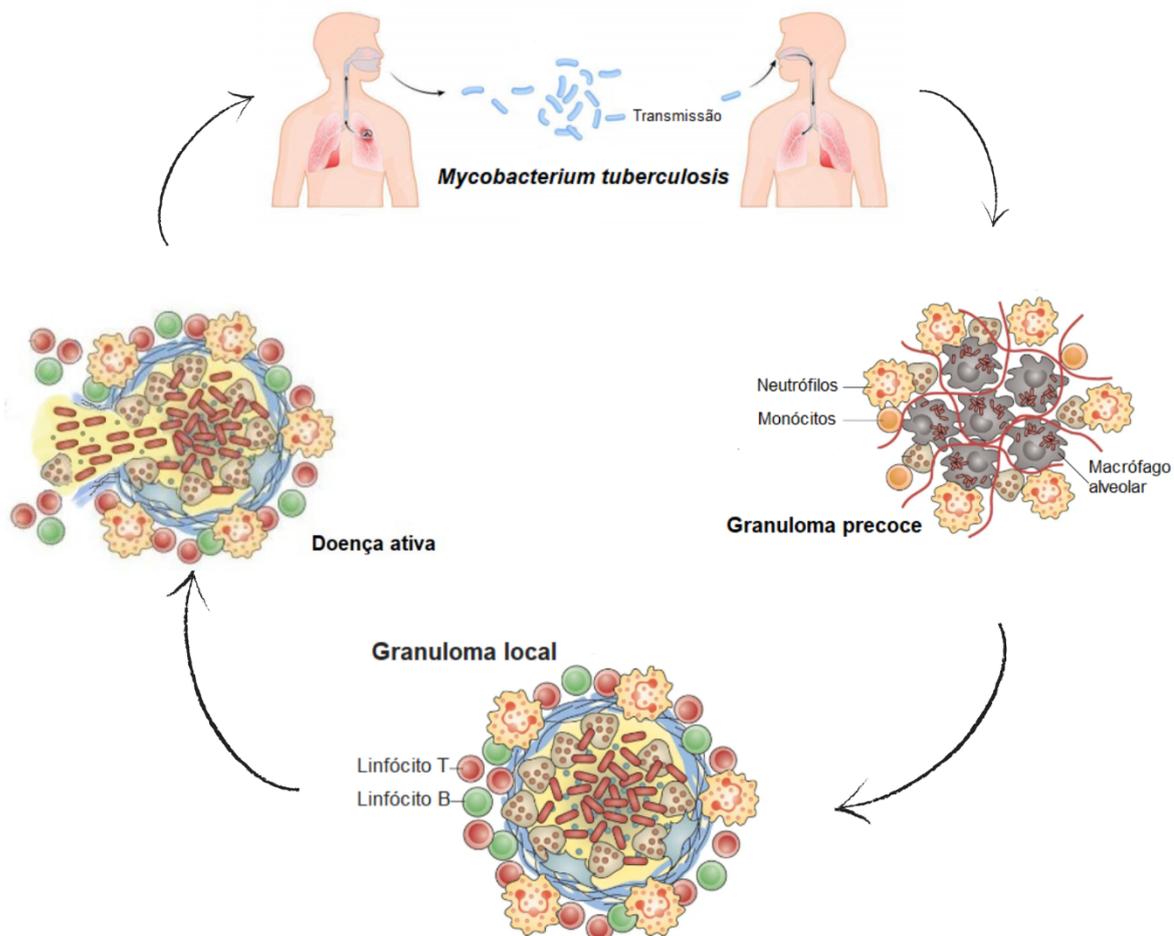


Figura I - Evolução da infecção latente para doença ativa por *M. tuberculosis*. (Adaptado ¹³)

3. Tuberculose Congênita

A TB gestacional e congênita são doenças relativamente incomuns, como tal não há muitos dados epidemiológicos nos países desenvolvidos, encontrando-se apenas descritos na literatura alguns relatos de casos. Ainda assim, estima-se que anualmente ocorram 4 a 39 novos casos de TB gestacional por 100 000 habitantes, nos países desenvolvidos, porém o mesmo não se verifica nas regiões endêmicas, nas quais a incidência é de mais de 60 novos casos por 100 000 habitantes.²² Em contrapartida, verifica-se um número limitado de notificações de TB congênita, sendo este número inferior a 500 casos documentados, e uma taxa de mortalidade de 34 a 53%, sendo endêmica nos países em desenvolvimento.⁴⁶ A grávida pode apresentar TB disseminada sistêmica ou genital, nomeadamente, TB endometrial, cervical ou placentária, verificando-se que a TB genital materna leva ao aumento da probabilidade de desenvolvimento de TB congênita.¹⁴

A TB congênita é uma doença grave, incomum e subnotificada, uma vez que as manifestações clínicas são inespecíficas e, por sua vez, pode ser confundida com outras infecções neonatais ou congênitas. Por outro lado, quando não tratada, apresenta uma elevada taxa de mortalidade, sendo, portanto, essencial o diagnóstico diferencial e precoce de infecções neonatais ou pulmonares nos latentes, principalmente nos países com elevada incidência de TB. Acredita-se que a infecção congênita seja adquirida via bacilemia materna, transmitida através da placenta, líquido amniótico e/ou trato genital materno.⁵ Assim, a transmissão vertical de TB, mais concretamente a infecção hematogénica, ocorre por via transplacentária, ou seja, os bacilos atravessam a placenta através da veia umbilical, levando ao desenvolvimento de um ou mais complexos primários no fígado fetal com envolvimento dos linfonodos periportais, levando, posteriormente, à infecção pulmonar.⁵

A infecção por *M. tuberculosis* no feto pode ser adquirida ainda no útero materno ou durante o parto por aspiração, inalação e/ou ingestão do líquido amniótico infetado, verificando-se, neste caso, a formação de complexos primários nos pulmões ou no intestino fetal. Ainda que mais raramente, a transmissão da infecção pode, também, acontecer por contato direto com o trato genital materno, se este estiver infetado.^{5,15,16}

No pulmão, os bacilos permanecem inativos durante a fase fetal e após o parto, sendo, somente, ativados quando se verifica um aumento substancial da oxigenação e da circulação pulmonar. Posteriormente, pode ocorrer a disseminação dos bacilos para outros órgãos, nomeadamente para o cérebro, desencadeando meningite tuberculosa, uma situação clínica normalmente associada a pior prognóstico.^{5,15}

3.1. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas associadas à TB congênita podem surgir num período compreendido entre 1 a 84 dias após o parto, e são, frequentemente, inespecíficas ou atípicas, não existindo, portanto, focos clínicos patognomónicos, isto é, próprios da doença. Ainda assim, a sintomatologia mais comum é a falta de apetite, febre, irritabilidade, problemas no crescimento, cianose, tosse, dispneia, hêpato e esplenomegalia, linfadenopatia e distensão abdominal. Esta sintomatologia, no entanto, pode também estar associada a outras doenças infecciosas, como por exemplo pneumonia bacteriana, sépsis, meningite, ou hepatite aguda infantil, devendo, por isso, ser descartada a hipótese de TB congênita.^{5,14}

Ademais, podem ainda ocorrer outras manifestações, geralmente mais graves como meningite, septicemia, pneumonia miliar, coagulação intravascular disseminada, letargia,

icterícia (obstrutiva, ou não, devido a implicações no fígado, levando, em determinadas ocasiões, à deterioração progressiva da função hepática), ascite, otite média com ou sem mastoidite, parotidite, osteomielite, abscesso paravertebral, abscesso frio e lesões cutâneas papulares ou pustulares. Manifestações como apneia, paralisia facial, vômitos, cianose, convulsões, petéquias e síndrome hemofagocítica são raras.⁵

4. Diagnóstico

O diagnóstico em indivíduos com suspeita de TB inicia-se com a sua avaliação clínica procedendo-se, posteriormente, à confirmação laboratorial, recorrendo, para isso, aos exames e metodologias atualmente disponíveis, sempre tendo conta o contexto clínico e o acesso local aos recursos disponíveis.³² Assim, a avaliação e diagnóstico de TB deve basear-se na avaliação clínica dos sinais e sintomas e, recorrendo a alguns testes de diagnóstico, nomeadamente, testes de cultura bacteriana, microscópicos (exame microbiológico direto), imagiológicos, imunológicos e testes moleculares.¹⁸

O exame microbiológico cultural é considerado o método de referência, uma vez que não só permite identificar a espécie de micobactéria, mas também permite realizar o teste de suscetibilidade aos antibacilares, avaliando deste modo as possíveis resistências. Contudo, quando comparado com o exame direto, o exame cultural é um procedimento complexo, caro e moroso, cuja obtenção de resultados demora 2 a 4 semanas, essencialmente devido ao crescimento lento das micobactérias em meios de cultura artificiais.¹⁹ Não obstante, esta é uma técnica sensível, com limite de deteção de 10 a 100 bacilos/volume de amostra, e com especificidade de 99%, com a vantagem de permitir o isolamento do microrganismo para a realização dos testes de suscetibilidade a antibacilares (TSA).²⁰

O exame microbiológico direto baseia-se na identificação do bacilo *M. tuberculosis*, com base nas características álcool-ácido resistentes da parede celular das micobactérias. Esta técnica é extensamente utilizada nos países onde a TB é uma doença endémica, uma vez que é um método simples, rápido e barato, sendo apenas necessário executar a técnica de coloração de Ziehl-Neelsen ou de coloração com auramina e posterior observação ao microscópio de fluorescência. Esta técnica possibilita a identificação rápida e simples do bacilo, contudo apresenta uma baixa sensibilidade, visto que requer um limite de deteção de 5000-10000 bacilos mL/amostra e não permite a distinção de *M. tuberculosis* de outras micobactérias não tuberculosas. Portanto, face ao exposto, perante uma baciloscopia negativa a hipótese de existência de uma TB ativa não pode ser descartada.^{11,19}

A prova cutânea da Tuberculina (TST), também conhecida por PPD ou Teste de Mantoux, tem como base a reação de hipersensibilidade após injeção intradérmica, de 0,1 mL de antígenos do complexo *M. tuberculosis*, na superfície anterior do antebraço, avaliando-se, a reação que se produziu no local da injeção, após três dias. Esta técnica apresenta baixa sensibilidade, e não é capaz de discriminar de forma precisa uma infecção ativa e uma infecção latente, nem uma nova infecção de uma reinfeção.^{9,19}

O recurso a técnicas de imagiologia, nomeadamente a RxT, está indicado em casos de suspeita de TB pulmonar ou extrapulmonar, mas somente numa avaliação inicial. Embora a tomografia computadorizada apresente maior sensibilidade, o seu uso em rotina não é recomendado. Além disso, também se pode recorrer a técnicas de ultrassonografia pulmonar ou, ainda, a técnicas de imagem nuclear, como por exemplo a tomografia por emissão de positrões (PET)/TC, que deteta doença ativa, exceto nos rins e sistema nervoso central, avalia, também, a extensão da doença e monitoriza a resposta à terapêutica, porém está associada a uma maior exposição a radiações.¹⁹ Por sua vez, os ensaios de deteção de interferão gama, Teste Interferon Gamma Release Assay (IGRA), particularmente úteis na identificação dos indivíduos portadores de TB latente, baseiam-se na deteção *in vitro* da resposta imune celular através da medição dos níveis de interferão gama produzido pelos linfócitos T sensibilizados por antígenos *M. tuberculosis* específicos, nomeadamente ESAT-6 e CFP-10, no soro. Este teste caracteriza-se não só pela sua simplicidade de execução e rapidez de resposta, mas sobretudo pelo facto de apresentar uma elevada sensibilidade (mesmo em doentes imunocomprometidos) e especificidade, uma vez que os antígenos usados não se encontram na vacina Bacille-Calmette-Guérin (BCG) e na maioria das micobactérias não tuberculosas.¹⁹

Nos últimos anos, foram desenvolvidos métodos moleculares, que tem como base a deteção de ácidos nucleicos (ADN ou ARN) de *M. tuberculosis* por amplificação através da reação em cadeia da polimerase (PCR). Por exemplo, o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra permite avaliar existe resistência à rifampicina, o ensaio Deeplex Myc-TB, por sua vez, permite identificar a espécie, as possíveis resistências e o rastreamento filogenético.¹⁹ Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) devem ser realizados em amostras de indivíduos onde há suspeita da presença de micobactérias não tuberculosas, ou quando não há suspeita de TB mas apresenta exame direto positivo, sem manifestações clínicas e/ou apresentações imagiológicas sugestivas de TB.³² Desta forma, os TAAN são, atualmente, recomendados no diagnóstico inicial, visto que permitem a obtenção de um resultado rápido no caso de

suspeita de TB, associado a uma elevada sensibilidade e especificidade quando a baciloscopia é positiva, porém, a sensibilidade é inferior no caso de uma baciloscopia negativa.³²

4.1. Diagnóstico de Tuberculose na Grávida

A sintomatologia inespecífica e a imunossupressão fisiológica característica da gravidez dificultam o diagnóstico célere de TB, essencial para o início do tratamento. Tais factos devem-se essencialmente à inibição das reações pró-inflamatórias T-helper I, o que leva à ausência de sintomas, verificando-se conseqüentemente o estabelecimento de uma infeção assintomática, ou o aumento da suscetibilidade a novas infeções e reativação de TB.^{6,21}

No que respeita ao diagnóstico de infeção ativa ou latente por *M. tuberculosis* durante a gravidez, este mantém-se inalterado, ou seja, perante manifestações clínicas suspeitas da doença, deve-se recorrer à TST, aos testes IGRA, à RxT, ou ao exame microscópico direto e coloração de Ziehl-Neelsen, entre outros.^{6,21}

A interpretação da TST e do IGRA também não sofrem alterações durante a gestação. No entanto, o recurso ao IGRA é preferível, tanto nos países de baixa incidência como nos países de elevada incidência, uma vez que é mais específico e apresenta maior sensibilidade na gravidez, quando comparado à TST, devido aos resultados falso-positivos obtidos na TST quando a grávida é vacinada com BCG. Desta forma, o IGRA é, não só recomendado em caso de vacina BCG e TST positiva, mas também quando a grávida é imunocomprometida, ou apresenta manifestações clínicas e TST negativa.^{5,6,22} Ademais, o recurso à TST é seguro e válido apresentando uma resposta positiva 2 a 12 semanas após a exposição ao agente infeccioso. Assim, a TST é realizada no caso de a grávida apresentar sintomatologia, ter estabelecido contato próximo com um indivíduo com TB infecciosa, ou apresentar alto risco de desenvolver TB ativa durante a gravidez.^{6,22}

Contudo, um resultado positivo na TST ou no IGRA embora signifique exposição ao bacilo da TB, não é capaz de distinguir uma infeção latente de uma infeção ativa. Desta forma, é necessário excluir TB ativa antes de iniciar o tratamento para a TB latente, devendo, desta forma, proceder-se à avaliação clínica da grávida e realizar uma RxT, sendo que o nível de exposição à radiação ionizante associada a esta técnica imagiológica se encontra abaixo dos níveis limite estimados associados a efeitos prejudiciais para o feto, sendo realizada com recurso a um escudo abdominal de chumbo.⁶ O adiamento da RxT pode ser considerado após o primeiro trimestre, avaliando o risco epidemiológico e manifestações clínicas, com exceção de grávidas com VIH ou grávidas com contato recente com um indivíduo com

doença ativa ou documentada nos 2 anos anteriores, nestes casos a RxT deve ser realizada, independentemente do período de gestação.^{6,23}

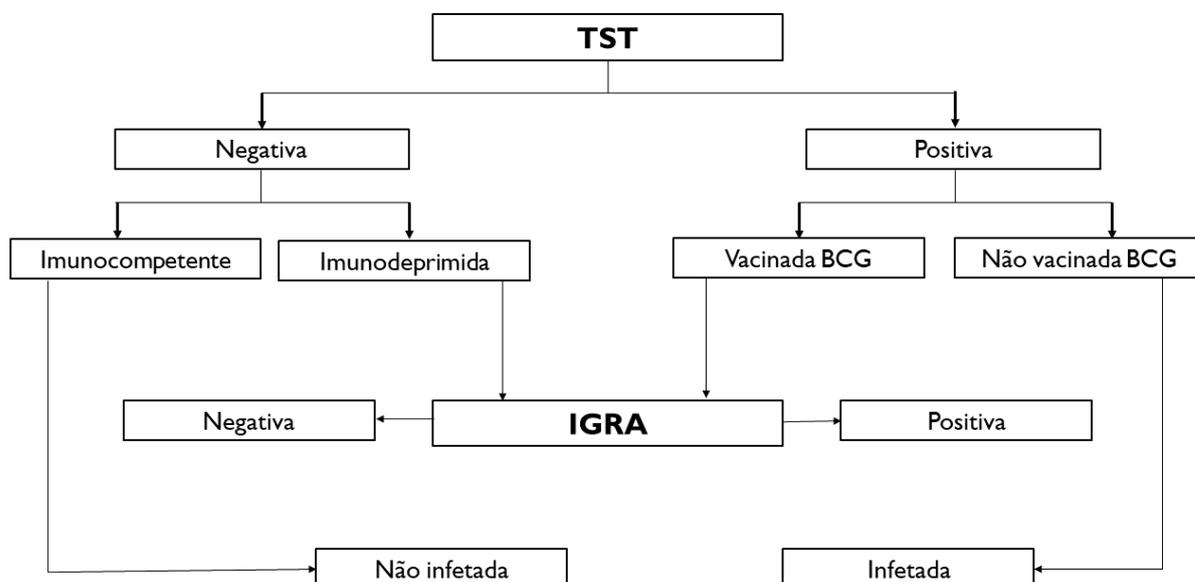


Figura 2 - Algoritmo para o diagnóstico de TB na grávida. (Adaptado ²²)

4.2 Diagnóstico de Tuberculose Congénita

A TB congénita é uma doença de difícil diagnóstico, em parte devido à complexidade na distinção entre TB congénita e TB adquirida no período pós-natal precoce. Para tal, deve proceder-se ao diagnóstico por exame direto com recurso à técnica de coloração de Ziehl-Neelsen, a partir da colheita da amostra por métodos não invasivos, como por exemplo aspirados gástricos, escarro induzido, aspirados traqueais quando há ventiladores mecânicos, lesões cutâneas, secreção auricular, e em casos particulares poderá ser necessário recorrer a métodos invasivos, como por exemplo líquido ascítico, líquido cefalorraquidiano (LCR) e líquido pleural. Além disso, deve realizar-se um hemograma, avaliar os níveis séricos de proteína C reativa e efetuar uma análise bioquímica da função hepática para descartar quadros de anemia, trombocitopenia, leucocitose, aumento das transaminases e da proteína C reativa. Paralelamente, deve realizar-se a TST, apesar de este método apresentar baixa sensibilidade no recém-nascido, e pelo facto do IGRA não ser um método de diagnóstico aprovado em recém-nascidos, devido à imaturidade do sistema imune. Se o recém-nascido apresentar manifestações clínicas graves, nomeadamente ao nível dos órgãos do sistema nervoso central, pode recorrer-se à punção lombar e ecografia cerebral, sendo que em caso de meningite o diagnóstico deve ser complementado com o estudo citológico, cultivo e

PCR do líquido cefalorraquidiano. Em último caso, quando o diagnóstico é inconclusivo e existe uma forte suspeita clínica deverá proceder-se a metodologias mais invasivas para confirmação do diagnóstico, como por exemplo broncoscopia, biópsia transbronquial, hepática ou adenopática.^{5,22}

Posto isto, quando há suspeita de TB congênita a placenta deve ser analisada histologicamente a fim de se verificar a presença de granulomas e, paralelamente, deve ser feita uma cultura do bacilo com vista à execução de um esfregaço e posterior coloração do bacilo ácido-álcool resistente.¹⁵

Em 1935, foram estabelecidos por Beitzke critérios com o objetivo de diferenciar TB congênita da TB adquirida no período neonatal. Assim, segundo estes critérios, além do isolamento de *M. tuberculosis* de amostras clínicas fetais, o feto deve apresentar lesões tuberculosas, e uma das seguintes condições: presença de lesões nos primeiros dias de vida, presença do complexo tuberculoso primário no fígado, e no caso de se verificar a ausência do complexo primário hepático deve assegurar-se a exclusão da transmissão pós natal conseguida através da separação, aquando o nascimento, do bebé da mãe ou de outras possíveis fontes de contaminação e que a doença se desenvolveu poucos dias após o nascimento. Posteriormente, a partir da análise de todos os casos reportados a partir de 1980, Cantwell e seus colaboradores, em 1994, procederam à atualização dos critérios de Beitzke, uma vez que estes eram demasiado rígidos, limitados e assentes em dados provenientes da autópsia e biópsia hepática e no isolamento do recém-nascido (que à data e atualmente constituem práticas incomuns). Assim, foram propostos novos critérios de diagnóstico mais compatíveis com as práticas atuais, os quais incluem, a verificação da presença de lesões tuberculosas no recém-nascido e uma das seguinte condições: que estas lesões tenham surgido na primeira semana de vida; presença do complexo hepático primário ou granulomas hepáticos caseosos; infeção por *M. tuberculosis* na placenta ou trato genital materno; ou exclusão da transmissão pós-natal através do rastreio de contatos e adesão às diretrizes atuais do controle da infeção.^{15,16}

5. Tratamento da Tuberculose na Grávida

A terapêutica da TB tem como objetivo diminuir o número de bacilos, de forma a tratar a doença, prevenir as suas complicações e interromper a sua cadeia de transmissão. Além disso, a eliminação dos bacilos persistentes que podem originar recidivas após o tratamento, é outro dos objetivos da terapêutica, bem como a prevenção do

desenvolvimento e propagação de estirpes resistentes aos antituberculosos. Deste modo, o tratamento deve ser iniciado com a maior brevidade possível, sendo, por isso, em determinadas situações, iniciado de forma empírica, enquanto se aguarda a obtenção dos resultados laboratoriais, que confirmam o diagnóstico e avaliam as resistências aos antimicrobianos.²⁴

A instituição de tratamento da TB durante a gravidez deve ser avaliada por uma equipa multidisciplinar constituída por médicos obstetras, microbiologistas, pneumologistas, médicos de família, neonatologistas, equipa de enfermagem e autoridades de saúde pública. As alterações fisiológicas verificadas durante a gestação modificam a PK/PD na grávida, podendo resultar em exposições sistémicas incorretas colocando quer a grávida quer o feto em risco, e levar, também, ao desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos. Desta forma, com a gestão correta da terapêutica, não só se avalia a eficácia e segurança da terapêutica na grávida de acordo com o seu estado fisiológico, mas também são minimizados os efeitos adversos dela decorrentes, vigia-se a transmissão vertical da TB, e previne-se a resistência aos fármacos de primeira linha.^{4,26}

O tratamento de primeira linha da TB ativa é constituído por uma combinação de fármacos, nomeadamente, rifampicina (RIF) e isoniazida (INH), durante um período de pelo menos 6 meses, sendo que nos dois primeiros meses verifica-se também a administração de pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB). Se a PZA for excluída do plano terapêutico o tratamento prolonga-se por, pelo menos, 9 meses. Tal complexidade do esquema terapêutico tem como objetivo evitar o desenvolvimento de resistência aos antibacilares, logo, uma vez iniciado, o tratamento não deve ser interrompido, uma vez que as formulações disponíveis são combinadas.^{4,15,27} Assim, e devido à emergência de resistência à INH e à RIF, devem ser efetuados testes de suscetibilidade aos antibacilares de primeira linha, sendo, no entanto recomendada a administração dos 4 fármacos anteriormente mencionados até que sejam obtidos os resultados dos testes de suscetibilidade.²⁷

A terapêutica preventiva com INH (TPI) na gravidez é aconselhada quando existe risco de evolução de infeção latente para TB ativa, quando se confirma contato recente com uma pessoa com TB ativa ou, ainda, quando existam fatores de risco que levem a considerar essa hipótese. Esta terapêutica tem como principal objetivo diminuir a probabilidade de disseminação hematogénica de TB até à placenta. Para tal, devem ser administradas 5-10mg/kg/dia de INH, não se devendo ultrapassar a dose máxima de 300mg/dia, durante 6 meses, independentemente do trimestre da gravidez e, paralelamente deve iniciar-se a suplementação com 25mg/dia de piridoxina. No caso, da grávida apresentar intolerância, ou

os testes de suscetibilidade indicarem resistência à INH, é aconselhada a administração de RIF, 10mg/kg/dia, cuja dose máxima diária não deverá exceder os 600mg, durante 4 meses. No entanto, se a probabilidade de progressão para TB ativa for baixa a TPI pode ser adiada até depois do parto.^{15,30}

Assim, a administração de fármacos de primeira linha, INH, RIF, EMB e PZA durante a gravidez é segura quer para a grávida quer para o feto, tal como analisado de seguida.¹⁵

5.1. Fármacos de Primeira Linha

I. Isoniazida

A INH é um pró-fármaco que necessita de ativação pela enzima catalase-peroxidase, codificada pelo gene *katG*, presente na micobactéria para dar origem ao seu metabolito ativo, cujo mecanismo de ação envolve a inibição da síntese dos ácidos micólicos, através da inibição da proteína codificada pelo gene *inhA*, a enoil-acil redutase dependente de NADH, perturbando, portanto, a formação da parede celular. Desta forma, apresenta maior atividade antibacteriana perante bactérias com elevada capacidade de divisão.²⁷

A sua administração está, contudo, associada a alguns efeitos adversos, nomeadamente ao nível da função hepática. Portanto, esta deve ser alvo de monitorização rigorosa, de tal modo que o tratamento deve ser interrompido sempre que se verifique um aumento de 3 a 5 vezes dos níveis das transaminases ou bilirrubinas, principalmente em mulheres com idade superior a 35 anos ou com tratamento combinado com RIF, uma vez que a associação destes fármacos aumenta a probabilidade de alterações na função hepática. Assim, antes do início do tratamento é avaliado o estado geral da grávida (febre, mal-estar, anorexia, náuseas, vómitos, entre outros sintomas inespecíficos), bem como a sua função hepática. A monitorização hepática da grávida em tratamento deve ser realizada quinzenalmente durante as primeiras 8 semanas, e no caso de apresentar doença hepática crónica, recomenda-se a monitorização semanal nas 2 primeiras semanas. Posteriormente, esta monitorização deverá ser feita mensalmente.^{15,27} De forma a diminuir a probabilidade de hepatotoxicidade é recomendada a suplementação com vitamina K, e no caso de hepatotoxicidade materna deverá ser realizado, adicionalmente, tratamento com n-acetilcisteína e ácido ursodesoxicólico.⁴

Por outro lado, o uso de INH está, também associado a toxicidade neurológica, podendo-se manifestar através de problemas como neuropatia sensorial periférica, neurite ótica, convulsões e vertigens, uma vez que a INH inibe competitivamente as coenzimas piridoxal fosfato e piridoxamina, originadas a partir da vitamina B6 (cofator essencial na

produção de aminas que desempenham papel como neurotransmissores). Assim, a Direção-Geral da Saúde (DGS) recomenda a suplementação com piridoxina, na dose mínima de 25mg/dia na grávida e 1mg/Kg/dia no recém-nascido, para diminuir a probabilidade da ocorrência de neuropatia periférica.^{4,27}

II. Rifampicina

A RIF possui atividade bactericida através da sua ligação às subunidades β da ARN polimerase ADN dependente da bactéria, evitando, portanto, o início da transcrição. Este antituberculoso é particularmente ativo contra bactérias extracelulares de crescimento rápido, mas também em meio intracelular e contra *M. tuberculosis* de crescimento lento ou intermitente.²⁷

A RIF induz as enzimas hepáticas microsossomias do citocromo P450, modificando o metabolismo dos restantes fármacos e a sua administração pode estar associada a alguns efeitos adversos, nomeadamente, reações cutâneas, febre, náuseas, vômitos, lesões hepáticas e, excepcionalmente, hematomas, devendo, neste último caso, interromper-se o tratamento. Por outro lado, se o tratamento for realizado de forma intervalada, isto é, em intervalos superiores a 3 vezes por semana pode provocar anemia hemolítica, insuficiência renal ou dispneia, devendo, portanto, este tipo de tratamento ser supervisionado com maior frequência. Além disso, a sua administração nas últimas semanas de gestação pode aumentar a probabilidade de ocorrência de hemorragia pós-parto na mãe e na criança, podendo ser indicada a suplementação com vitamina K.²⁷

III. Pirazinamida

A PZA é, também, um pró-fármaco que é convertido na sua forma ativa, o ácido pirazinóico, pela pirazinamidase, dentro do bacilo. A acumulação do ácido pirazinóico no interior do bacilo faz com que haja uma diminuição do pH intracelular, afetando assim a biossíntese do ácido micólico, possuindo melhor atividade bactericida em meio ácido, no qual a RIF e INH perdem a sua atividade.²⁷

Embora não existam muitos estudos sobre a teratogenicidade da PZA, o seu uso durante a gravidez é recomendado pela OMS, uma vez que diminui o tratamento para um regime de 6 meses, devendo ser monitorizada regularmente a função hepática, uma vez que a sua administração está associada à ocorrência de hepatites. Além disso, o metabolito ativo da PZA, o ácido pirazinóico, inibe a excreção renal do ácido úrico, podendo, portanto, a sua

administração provocar artralguas, e, também, rubor, fotossensibilidade, inapetência, enjojo e prurido.^{4,27}

IV. Etambutol

O EMB é bacteriostático, em concentrações entre 1-5µg/ml, exercendo a sua ação nas bactérias em multiplicação, tendo como alvo a enzima arabinosil transferase, responsável pela síntese do arabinogalactano presente na parede celular de *M. tuberculosis*.²⁷

Apesar do fármaco atravessar livremente a placenta, alguns estudos demonstram que a sua administração no primeiro trimestre da gravidez não está associada a um aumento do número de abortos espontâneos, partos prematuros, natimortos ou malformações congénitas, porém, parece estar associado ao desenvolvimento de neurite retrobulbar quando atinge concentrações elevadas ou quando o seu uso é prolongado.²⁷

V. Estreptomicina

A estreptomicina é um antibiótico pertencente ao grupo dos aminoglicosídeos, que se liga irreversivelmente à subunidade 30S do ribossoma bacteriano, inibindo a síntese proteica, levando à perda da integridade da membrana bacteriana.¹⁵

A administração de estreptomicina durante a gestação não é recomendada, uma vez que pode provocar problemas a nível da audição e/ou equilíbrio, havendo ainda o risco de privação auditiva neurossensorial na criança.^{15,27}

Tabela I - Principais características a ter em consideração na administração de fármacos de primeira linha no tratamento da TB durante a gestação.

Fármaco	Dosagem	Monitorizar	Efeitos adversos	Atravessa a placenta	Comentários
Isoniazida	5-10mg/kg/dia	Enzimas Hepáticas	Alterações das enzimas hepáticas, Neuropatia periférica, Prurido, Náuseas, Vômitos	Sim	Suplementação com piridoxina
Rifampicina	10mg/kg/dia	Enzimas Hepáticas	Lesões hepáticas, Prurido, Anorexia, Náuseas, Vômitos, Febre, Anemia hemolítica, Insuficiência renal, Dispneia, Interação com outros fármacos	Sim	Coloração dos fluidos corporais
Pirazinamida	20-30mg/kg/dia	Enzimas Hepáticas	Hepatite, Náuseas, Vômitos, Artralgia, Hiperuricemia	Não existe informação na literatura	
Etambutol	25mg/Kg/dia	Exames oftalmológicos	Prurido, Alterações oftalmológicas	Sim	

5.2. Fármacos de Segunda Linha

O uso incorreto dos antimicrobianos, como por exemplo, a administração da dose incorreta e/ou a interrupção do tratamento pode levar à emergência e disseminação de estirpes de *M. tuberculosis* resistentes aos fármacos de primeira linha, tendo como consequência a sua ineficácia.^{2,24}

As opções para o tratamento da TB multirresistente (MDR-TB), que se designa quando a INH e RIF não são eficazes, são limitadas, com maiores custos económicos e apresentam um maior número de efeitos secundários quando comparadas aos antituberculosos de primeira linha.^{2,24} Desta forma, a terapêutica para MDR-TB deve ser analisada, avaliando o risco-benefício dos fármacos de segunda linha, uma vez que os efeitos adversos e riscos fetais conhecidos e desconhecidos são superiores, quando comparados com o uso de fármacos de primeira linha durante a gravidez.^{4,15,27}

Considerando que a MDR-TB se trata de um problema considerável e alvo de elevada preocupação durante a gestação, o tratamento deverá ser individualizado e monitorizado continuamente, sendo constituído pelo menos por 4 fármacos antituberculosos de segunda linha aos quais se junta a PZA. Quando a grávida está estável e apresenta manifestações radiológicas da doença mínimas, a terapêutica pode ser adiada até o segundo trimestre, evitando a possibilidade de ocorrência de efeitos teratogénicos durante o primeiro trimestre da gestação.^{4,27}

VI. Fluoroquinolonas

Os fármacos desta classe de antibióticos apresentam atividade bactericida, uma vez que atuam no complexo girase ADN-ADN e na topoisomerase IV, levando à inibição da síntese de ADN, afetando, também, transcrição do ADN em mARN.²⁷

As fluoroquinolonas apresentam um melhor perfil de segurança quando comparado com os restantes fármacos de segunda linha, sendo que as fluoroquinolonas de nova geração, levofloxacina (LFX) e moxifloxacina (MFX), apresentam maior eficácia quando comparadas com a ciprofloxacina, uma vez que atuam preferencialmente na ADN girase, presente na micobactéria. Apesar disto, a associação de LFX no plano terapêutico com INH, RIF e PZA não é recomendada nem na gravidez, nem no período de amamentação, devendo ser avaliada a sua introdução em casos particulares, nomeadamente, quando o benefício supera o risco.^{27,32}

A ciprofloxacina, por sua vez, apresenta como vantagem o facto de ser rapidamente absorvida e apresentar concentrações séricas que refletem, aproximadamente, as concentrações presentes no líquido amniótico e leite materno, sendo este fator fundamental para a monitorização da quantidade de fármaco transmitida ao feto e, posteriormente, ao recém-nascido na amamentação.²⁷

Contudo, o tratamento prolongado com quinolonas em doses elevadas pode provocar malformações músculo-esqueléticas congénitas, devendo, portanto, ser monitorizado.²⁷

VII. Macrólidos

Esta classe de antibacterianos inibe a síntese das proteínas bacterianas através da sua ligação à região de ligação do tARN da subunidade 50S do ribossoma.²⁷

Dentro deste grupo incluem-se fármacos como a eritromicina e a azitromicina, que não apresentam atividade contra *M. tuberculosis*, sendo, portanto, ineficazes. No entanto, a

claritromicina tem vindo a parecer ter efeito sinérgico com a PZA e inibidores da bomba de prótons, tornando-se possíveis opções terapêuticas no tratamento da TB. No entanto, o risco decorrente da sua administração durante a gravidez é elevado quando comparado com outros macrólidos, não sendo, portanto, recomendado o seu uso durante este período.²⁷

VIII. Amoxicilina-Ácido Clavulânico

A combinação de uma penicilina, como a amoxicilina e um inibidor de β -lactamases, como o ácido clavulânico, tem atividade bactericida contra *M. tuberculosis*. Esta combinação é usada na profilaxia da infeção quando há rutura de membranas no período compreendido entre as 26 e as 36 semanas de gestação. Por sua vez, não há dados disponíveis sobre o uso desta combinação no início da gestação.²⁷

IX. Ácido Para-Aminosalicílico (APA)

O APA interfere na síntese de ácido fólico através da inibição da dihidrofolato redutase, apresentando, por isso, atividade bacteriostática. Alguns estudos realizados durante o primeiro trimestre de gravidez demonstraram a ocorrência de malformações congénitas. Paralelamente foi registada a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais e cutâneos, recorrendo-se, portanto, a este fármaco somente quando as outras opções terapêuticas não estão disponíveis.²⁷

X. Etionamida

A etionamida é um pró-fármaco análogo estrutural da INH inibindo, portanto, a síntese do ácido micólico, por inibição da enzima enoil-acil redutase codificada pelo gene *inhA*, sendo ativada pela enzima monooxigenase micobacteriana *ethA*. Estudos realizados em animais demonstraram efeitos teratogénicos nomeadamente onfalocele, anencefalia e fenda palatina em ratos.^{15,27}

XI. Cicloserina e Terizidona

A cicloserina e a terizidona, que é um dímero da cicloserina, têm ação antimicrobiana, uma vez que são análogos da D-alanina que inibe a D-alanina ligase e L-alanina racemase, duas enzimas fundamentais, para a síntese do peptidoglicano da parede celular, sendo, portanto, agentes bacteriostáticos.²⁷

O seu uso deve ser limitado devido aos efeitos adversos a nível do SNC, nomeadamente, tonturas, cefaleias, disartrias, tremores, insónias e eventos de depressão, psicose e ansiedade, podendo causar convulsões se a dose for elevada.²⁷

XII. Bedaquilina

A bedaquilina (BDQ) tem ação bactericida quer nos bacilos dormentes, quer nos bacilos em replicação, uma vez que inibe a ATP sintase da bactéria, essencial para a produção de energia.^{54,55}

O seu uso está, porém, associado a um prolongamento do intervalo QTc e ao aumento das enzimas hepáticas, sendo, portanto, recomendada a realização de um eletrocardiograma antes do início do tratamento e, posteriormente, mensalmente, devendo, também ser avaliados os níveis séricos de eletrólitos, nomeadamente cálcio, potássio e magnésio, e fazer-se monitorização adequada das enzimas hepáticas.^{54,55}

Os dados sobre a utilização de BDQ em grávidas são limitados. Contudo, embora o seu uso tenha sido considerado seguro na gravidez, este pode estar associado a baixo peso no recém-nascido.^{54,55}

6. Implicações da Tuberculose na Gravidez e na Amamentação

6.1. Implicações na Gravidez

A TB na gravidez representa um risco considerável de morbilidade quer para a grávida quer para o feto, quando não diagnosticada e tratada precocemente. Deste modo, a infeção por *M. tuberculosis* durante a gestação está não só associada a um aumento da probabilidade de ocorrência de acontecimentos tais como, internamento pré-natal, anemia e cesariana, em cerca de três vezes, mas também a um aumento de cerca de nove vezes da possibilidade de aborto espontâneo, e de morte perinatal, em cerca de seis vezes. Além disso, verifica-se, também, uma duplicação do risco de ocorrência de parto prematuro e do recém-nascido apresentar baixo peso no momento do nascimento. Relativamente ao risco de morte da grávida, este é superior em grávidas com TB ativa e com coinfeção com VIH.⁶

Todavia, e no caso de diagnóstico de TB ativa, se o tratamento for iniciado no primeiro trimestre da gestação, o aumento do risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, complicações maternas e morte perinatal é praticamente nulo, quando comparado com o início do tratamento nos restantes trimestres.⁶

6.2. Implicações na Amamentação

A relação risco-benefício da amamentação, durante o tratamento da TB, é avaliada por uma equipa multidisciplinar, na qual estão presentes neonatologistas, obstetras e farmacologistas.^{4,29} Os fármacos indicados no tratamento de primeira linha são excretados no leite materno em quantidades muito reduzidas não sendo, portanto, considerados prejudiciais nem tampouco dose terapêutica necessária para tratamento da infeção ativa ou latente no bebé.^{4,29} Os níveis séricos de INH encontram-se 20% abaixo da dose terapêutica efetiva, enquanto os outros fármacos indicados para o tratamento da TB encontram-se 11% abaixo da dose terapêutica efetiva, não sendo, portanto, nem dose profilática, nem dose terapêutica para o lactente. Quando se pretende administrar fármacos antituberculosos ao bebé, quer profilaticamente, quer para tratamento, este deve receber dose própria e deve ser efetuado o devido controlo dos níveis plasmáticos de fármaco no seu organismo.^{29,31}

Com a administração de RIF pode surgir coloração vermelho-alaranjada nos fluidos corporais, nomeadamente no leite materno, no entanto, esta não é prejudicial nem para o recém-nascido, nem para a mãe, devendo ser transmitida essa informação à lactante.²⁷

Assim sendo, a amamentação pode ser iniciada pelo menos duas semanas após o início do tratamento antituberculoso, desde que a mãe apresente expectoração negativa, podendo ainda recorrer à máscara de proteção caso ainda seja infecciosa.^{4,31} De forma a minimizar a dose de fármaco excretada durante a amamentação é recomendada a toma do fármaco após a lactação e quando o bebé inicia o maior período de sono.³¹

A informação relativamente à excreção de fluoroquinolonas no leite materno é escassa, no entanto, e uma vez que a sua administração acarreta risco de lesões nas cartilagens, a sua utilização durante a amamentação deve ser avaliada. No caso dos macrólidos verifica-se que a excreção no leite da claritromicina é de, aproximadamente 1,7% da dose ajustada ao peso materno.^{49,50}

Finalmente, no que respeita à BDQ, esta é, também, excretada no leite. Ainda que limitada, na literatura são relatadas concentrações de BDQ no leite humano superiores às encontradas no plasma materno, o que parece estar em concordância com os estudos pré-clínicos efetuados em animais.⁵⁵ Assim, as informações disponíveis indicam que a exposição sistémica nos lactentes amamentados pode atingir níveis semelhantes aos observados nas suas respetivas mães em tratamento com BDQ. Posto isto, as lactantes tratadas com BDQ não devem amamentar.^{54,55}

A amamentação é, contudo, contraindicada no caso de TB ativa e não tratada no momento do parto, nomeadamente quando a grávida apresenta coinfeção por VIH e lesões tuberculosas ativas nos ductos ou glândulas mamárias ou mastite tuberculosa, devendo-se neste caso descartar o leite materno da mama afetada.^{29,31}

Posto isto, verifica-se que o tratamento da TB com fármacos de primeira linha é conciliável com a amamentação, não representando risco de ocorrência de efeitos adversos no lactente.¹⁵ Todavia, se no tratamento da TB forem administrados fármacos de segunda linha, a decisão de amamentação deverá ser muito bem ponderada e criteriosa, uma vez que a possível concentração dos fármacos no leite materno é, por vezes, desconhecida, assim como há possibilidade de esta representar um potencial risco para o lactente.⁴³

7. Novos Fármacos em Desenvolvimento

O tratamento eficaz e o desenvolvimento de novos fármacos contra *M. tuberculosis* vê-se comprometido pela variabilidade do curso da doença, resposta do hospedeiro, fenótipos de resistência aos fármacos existentes no mercado e pelo longo período de tratamento.^{52,53}

Populações especiais como, grávidas e crianças, por norma, não são incluídas nos estudos de desenvolvimento dos fármacos para a TB, obtendo-se informação dos riscos associados à sua exposição apenas no período pós-comercialização, o que gera um conjunto limitado de evidências.^{26,35} Por outro lado, devido a possíveis alterações no perfil farmacocinético durante a gravidez, as previsões da PK/PD quando extrapolado da população não grávida pode desencadear exposições sistémicas desajustadas colocando tanto a grávida como o feto em risco e levar ao desenvolvimento de resistências. Assim, a *Food and Drug Administration* (FDA) reconhece a necessidade de realização de estudos farmacocinéticos nestas populações.²⁶

Em 1993, a FDA suspendeu a proibição da inclusão de grávidas nos estudos, além disso, o Código de Regulamentação Federal Americano estipula que antes de se iniciarem os estudos clínicos em grávidas devem ser realizados estudos pré-clínicos em animais grávidos e mulheres não grávidas, portanto, as grávidas podem ser incluídas em ensaios clínicos de fase III.²⁶

No que respeita às crianças, a FDA e a European Medicines Agency (EMA) consideram que para se proceder aos estudos nesta população deve, primeiro, existir informação sobre o fármaco na população adulta, sendo, portanto, os estudos de

desenvolvimento de medicamentos antituberculosos realizados após a conclusão dos ensaios clínicos de fase III, quando se tratam de novas estruturas químicas, podendo o estudo ser acelerado caso se verifiquem elevados níveis de resistência para os quais não hajam outros agentes terapêuticos disponíveis.²⁶

Atualmente, encontram-se em estudo novas entidades químicas e regimes terapêuticos, tais como o Telacebec (Q203) e a Sudapiridina (WX-081). O Telacebec, um inibidor seletivo de alta especificidade para o citocromo bcI de *M. tuberculosis*, essencial na cadeia de transporte de elétrons cuja inibição leva a perturbações na produção de energia celular pela bactéria, encontra-se em estudos de fase II. Os ensaios *in vitro* demonstraram que esta inibição leva ao esgotamento da síntese de ATP desencadeando a morte celular, independentemente do estado replicativo da bactéria.³⁶ Já a Sudapiridina, análogo da BDQ, que se encontra em estudos de fase II foi comparada com a BDQ e mostrou eficácia similar, no entanto a Sudapiridina possui um perfil farmacocinético e de segurança preferíveis, uma vez que parece não desencadear efeitos adversos na pressão arterial, frequência cardíaca ou parâmetros qualitativos de ECG em estudos toxicológicos não clínicos.³⁷

8. Prevenção

A prevenção da infecção por *M. tuberculosis* e a diminuição da progressão para o desenvolvimento da doença ativa é essencial. Com vista a alcançar, os objetivos estabelecidos pela OMS para o controlo da epidemia de TB, é necessário prevenir e controlar a infecção, efetivar o tratamento preventivo e vacinar a população.³³

Em primeiro lugar, para o controlo da infecção dever-se-á garantir o acesso ao diagnóstico, com o intuito de diminuir o número de doentes não diagnosticados, principalmente indivíduos com alto risco de exposição, de desenvolvimento e/ ou progressão para TB ativa. Por sua vez, o tratamento preventivo permite prevenir o desenvolvimento da forma ativa da doença, para tal a OMS recomenda o regime terapêutico profilático com a administração de INH durante 6 a 9 meses. Em determinadas situações, consoante a idade, segurança, adesão e outros fatores, podem ser adotados regimes de tratamento com RIF conjuntamente com INH diariamente ou rifapentina e INH semanalmente, com duração de 3 meses, no entanto esta combinação não é recomendada na gravidez.²³ Relativamente à MDR-TB o tratamento preventivo não apresenta uma combinação pré-definida, sendo avaliado individualmente consoante o perfil de resistências.³⁴

No que respeita ao recém-nascido, a instituição de terapêutica profilática com INH deve ser avaliada tendo em consideração determinados fatores, como, o diagnóstico, evolução e tratamento da TB materna, TB pulmonar ou extrapulmonar. No caso de a grávida ter recebido tratamento inferior a 2 semanas ou quando o recém-nascido, após tratamento superior a 2 semanas apresenta baciloscopia positiva, a profilaxia é fortemente recomendada. A duração da terapêutica é determinada pela avaliação do TST. Neste sentido, a OMS determina que após 3 meses de administração de INH deve ser realizada a TST e, caso o resultado for negativo a terapêutica poderá ser suspensa, no entanto, se a TST for positiva e não apresentar manifestações clínicas a INH deve ser mantida durante 6 a 9 meses.⁴²

Entre as estratégias preventivas, a vacinação desempenha um papel fulcral nas doenças infecciosas, como é o caso da infeção por *M. tuberculosis*. Atualmente, está, exclusivamente, disponível a vacina BCG, tendo como base estirpes atenuadas de *Mycobacterium bovis*, cuja administração pré-exposição em recém-nascidos se encontra aprovada.³³ Relativamente a recém-nascidos cuja mãe apresentava TB, não se verifica um consenso sobre a administração da vacina, devendo ser descartada a TB ativa, uma vez que a sua administração concomitante com a doença pode desencadear reações hiperalérgicas. Por outro lado, quando é instituída terapêutica profilática no recém-nascido, também, não há consenso sobre a administração da vacina, nem do número do período de tempo que se deve aguardar após a finalização do tratamento e a sua administração. Desta forma, a OMS recomenda a administração da vacina BCG duas semanas após o fim da terapêutica profilática com INH, caso o recém-nascido apresente TST negativo.⁴²

A carência de vacinas com eficácia superior à vacina BCG fomentou o aumento das iniciativas com vista a promover o desenvolvimento de novas vacinas. Estas futuras vacinas devem, portanto, permitir a prevenção da infeção, da doença e da recorrência ou recaída. Atualmente, estão em estudo novas vacinas com diversas indicações possíveis em estudos pré-clínicos e clínicos, destacando-se a VPM1002, que resulta da recombinação da BCG, por substituição do gene que codifica a urease, que inibe a acidificação e maturação do fagossoma, por um gene codificador de listeriolisina. Esta vacina advém, portanto, do desenvolvimento a partir de células inteiras viáveis, atenuadas por transformação genética.³³ A VPM1002 demonstrou nos estudos pré-clínicos e clínicos de fase I e II a sua qualidade, segurança, eficácia e capacidade imunogénica. Esta vacina, em estudos clínicos de fase III está a ser comparada com a vacina BCG em recém-nascidos e avaliada a sua eficácia na prevenção da infeção quando ocorrem contatos domiciliários, assim como as reincidências após o tratamento.³³

Em conclusão, na gravidez a vacinação prévia, o diagnóstico preciso e o tratamento preventivo constituem ferramentas essenciais para a prevenção e evolução da infeção por *M. tuberculosis*.²⁷

9. Conclusão

A TB continua a ser um problema de saúde pública apesar dos fármacos e métodos de diagnóstico disponíveis, sendo que na gravidez representa um risco de morbilidade materna e neonatal, podendo estar associada a aborto espontâneo, morte perinatal, hemorragia pós-parto, baixo peso ao nascer, entre outros.

O diagnóstico, neste período, deve ser realizado precocemente para iniciar o tratamento, independentemente do trimestre, uma vez que previne complicações para a grávida e feto. Contudo, devido ao facto de apresentar sintomatologia inespecífica, o diagnóstico clínico de TB apresenta dificuldades, devendo por isso o rastreio ser realizado em grávidas dos grupos de risco, como por exemplo, grávidas infetadas com VIH, imunocomprometidas e provenientes de países endémicos.

Verifica-se que o esquema e duração do tratamento é semelhante à população não-grávida, exceto a estreptomina, que se encontra contraindicada na gravidez, podendo ser substituída pelo EMB, verificando-se que a terapêutica de primeira linha é segura na gravidez, independentemente do risco da ocorrência de efeitos secundários. Por sua vez, os medicamentos de segunda linha estão associados a riscos superiores, apesar disso os possíveis benefícios justificam a sua toma, devendo a relação risco-benefício ser avaliada individualmente, consoante a grávida.

No que respeita, à amamentação, esta deve ser encorajada, visto que a concentração dos fármacos presentes no leite materno é ínfima e os medicamentos de primeira linha são, também, na sua generalidade considerados seguros.

Assim, a grávida deve ser encorajada a cumprir o plano terapêutico, visto que, regra geral, apresenta benefício para a própria e para o feto. A inclusão de grávidas nos estudos clínicos, parece ser uma necessidade, no entanto esta é ainda uma questão controversa. O foco destes estudos parece estar direccionado para a avaliação da eficácia dos regimes de curta-duração quando comparados aos de longa-duração, uma vez que provada a sua eficácia, estão associados a menores exposições aos antituberculosos durante gravidez.

10.Referências Bibliográficas

1. KOCH, Anastasia; MIZRAHI, Valerie - *Mycobacterium tuberculosis*. Trends in Microbiology. ISSN 0966-842X. 26:6 (2018) 555–556. doi: 10.1016/J.TIM.2018.02.012.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION- Global Tuberculosis Report 2022; [Consult. 27 mai. 2023]. Disponível em <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE; DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE- Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal. Lisboa. (2022). ISBN: 978-972-675-336-0.
4. HUI, Shuk Yi Annie; LAO, Terence T. - Tuberculosis in Pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. ISSN 1521-6934. 85 (2022) 34–44. doi: 10.1016/J.BPOBGYN.2022.07.006.
5. SARAMBA, Manou Irmina; ZHAO, Dongchi; D'ELIOS, Mario M. - A Perspective of the Diagnosis and Management of Congenital Tuberculosis. Journal of Pathogens. ISSN 2090-3057. (2016) 1–8. doi: 10.1155/2016/8623825.
6. MIELE, Kathryn; BAMRAH MORRIS, Sapna; TEPPER, Naomi K. - Tuberculosis in Pregnancy. Obstetrics and Gynecology. ISSN 1873233X. 135:6 (2020) 1444. doi: 10.1097/AOG.0000000000003890.
7. MIGLIORI, Giovanni Battista et al. - Tuberculosis. ERS Monographs, 2018. ISBN 978-1-84984-100-9.
8. SIA, Jonathan Kevin; RENGARAJAN, Jyothi - Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* Infections Jonathan. Microbiology spectrum. 7:4 (2019) 139–148. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
9. PAI, Madhukar et al. - Tuberculosis. Nature Reviews Disease Primers. ISSN 2056-676X. 2:1 (2016) 1–23. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
10. EHRT, Sabine; SCHNAPPINHER, Dirk; RHEE, Kyu Y. - Metabolic Principles of Persistence and Pathogenicity in *Mycobacterium tuberculosis*. Nature Reviews Microbiology. 16:8 (2018) 496–507. doi: 10.1038/s41579-018-0013-4.
11. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE- Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica- 7ªed. Madrid: Merck Sharp & Dohme de España. (2012). ISBN 978-84-7989-743-7. p. 569-581.

12. LYON, Sarah M.; ROSSMAN, Milton D. - Pulmonary Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*. ISSN 2165-0497. 5:1 (2017). doi: 10.1128/MICROBIOLSPEC.TNMI7-0032-2016.
13. NUNES-ALVES, Cláudio *et al.* - In Search of a New Paradigm for Protective Immunity to TB. *Nature reviews. Microbiology*. ISSN 17401534. 12:4 (2014) 289. doi: 10.1038/NRMICRO3230.
14. LI, Chaofeng; LIU, Lili; TAO, Yuhong - Diagnosis and Treatment of Congenital Tuberculosis: a Systematic Review of 92 cases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. ISSN 17501172. 14:1 (2019). doi: 10.1186/S13023-019-1101-X.
15. Tuberculosis and Pregnancy—Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations - [Consult. 6 mai. 2023]. Disponível em <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0016-2016>
16. RAJ P; YK, Sarin - CASE REPORT Congenital Tuberculosis in a Neonate: A Diagnostic Dilemma. *Journal of Neonatal Surgery*. 3:4 (2014) 49.
17. KÖ NIG WALLEES, John *et al.* - Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of Latent Tuberculosis Infection in Pregnant Women Living in a Tuberculosis- and HIV-Endemic Setting. (2018). doi: 10.1371/journal.pone.0193589.
18. ACHARYA, Bodhraj *et al.* - Advances in Diagnosis of Tuberculosis: an Update Into Molecular Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Biology Reports...* ISSN 15734978. 47:5 (2020) 4065–4075. doi: 10.1007/S11033-020-05413-7/METRICS.
19. BAQUERO-ARTIGAO, Fernando *et al.* - Update on the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Anales de Pediatría (English Edition)*. ISSN 2341-2879. (2023). doi: 10.1016/J.ANPEDE.2023.03.009.
20. THWAITES, Guy - Tuberculosis. *Manson's Tropical Infectious Diseases*. Elsevier, (2014) v. 23. p. 468–505.
21. EFFEREN, Linda S. - Tuberculosis and pregnancy. *Current Opinion in Pulmonary medicine*. ISSN 1070-5287. 13:3 (2007) 205–211. doi: 10.1097/MCP.0B013E3280F6CEEE.
22. BAQUERO-ARTIGAO, F. *et al.* - Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre Tuberculosis en la Embarazada y el Recién Nacido (I): Epidemiología y Diagnóstico. Tuberculosis congénita. *Anales de Pediatría*. ISSN 1695-4033. 83:4 (2015) 285.e1-285.e8. doi: 10.1016/J.ANPEDI.2015.01.004.
23. DISCLAIMER, D. - Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States: Clinical Recommendations. (2021).

24. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-Susceptible Tuberculosis Treatment. (2022). ISBN:978-92-4-004812-6.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. (2016). ISBN 978 92 4 154991 2.
26. MCILLERON, Helen *et al.* - Special Populations and Pharmacogenetic Issues in Tuberculosis Drug Development and Clinical Research. (2015). doi: 10.1093/infdis/jiu600.
27. BOTHAMLEY, G. - Drug Treatment for Tuberculosis During Pregnancy: Safety Considerations. *Drug safety*. ISSN 0114-5916. 24:7 (2001) 553–565. doi: 10.2165/00002018-200124070-00006.
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 2: Screening – Systematic Screening for Tuberculosis Disease. (2021). ISBN:978–92–4–002267–6.
29. LOTO, Olabisi M.; AWOWOLE, Ibraheem - Tuberculosis in Pregnancy: A Review. *Journal of Pregnancy*. ISSN 20902727. (2012). doi: 10.1155/2012/379271.
30. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre Tuberculosis en la Embarazada y el Recién Nacido (ii): Profilaxis y Tratamiento - [Consult. 23 jun. 2023]. Disponível em <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403315000533>.
31. MIELE, Kathryn; MORRIS, Sapna Bamrah; TEPPER, Naomi K. - Tuberculosis in Pregnancy HHS Public Access. *Obstet Gynecol*. 135:6 (2020) 1444–1453. doi: 10.1097/AOG.0000000000003890.
32. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Manual de Tuberculose e Micobactérias não tuberculosas-Recomendações. Lisboa. (2020) ISBN: 978-972-675-308-7.
33. KAUFMANN, Stefan H. E. - Vaccine Development Against Tuberculosis Over the Last 140 Years: Failure as Part of Success. *Frontiers in Microbiology*. ISBN: 12:750124 (2021). doi:10.3389/fmicb.2021.750124.
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 1: Prevention – Tuberculosis Preventive Treatment. (2020). ISBN:978-92-4-000150-3.

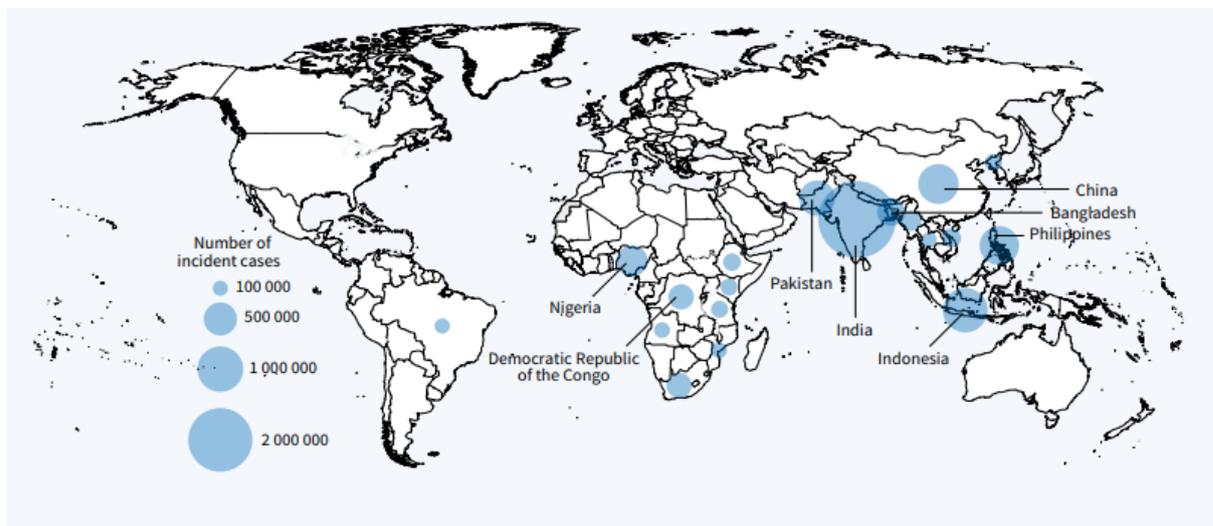
35. DARTOIS, Véronique A.; RUBIN, Eric J. - Anti-Tuberculosis Treatment Strategies and Drug Development: Challenges and Priorities. 20:11 (2022) 685-701. doi: 10.1038/s41579-022-00731-y.
36. JAGER, Veronique R. DE et al. - Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent. New England Journal of Medicine. ISSN 0028-4793. 382:13 (2020) 1280–1281. doi: 10.1056/NEJMC1913327/SUPPL_FILE/NEJMC1913327_DISCLOSURES.PDF.
37. YAO, Rong et al. - Sudapyridine (WX-081), a Novel Compound against *Mycobacterium tuberculosis*. Microbiology Spectrum. ISSN 21650497. 10:1 (2022). doi: 10.1128/SPECTRUM.02477-21/FORMAT/EPUB.
38. ERNST, Joel D. - The Immunological Life Cycle of Tuberculosis. Nature Reviews Immunology. 12:8 (2012) 581–591. doi: 10.1038/nri3259.
39. RES RESPIR MED OPEN, Pulm J.; CLAUDIA REPOSSI, Alice; BOTHAMLEY, Graham H. - PULMONARY RESEARCH AND RESPIRATORY MEDICINE Tuberculosis and Pregnancy: An Updated Systematic Review Article History. Pulm Res Respir Med Open J. ISSN 2377-1658. 2:1 (2015) 63–68. doi: 10.17140/PRRMOJ-2-109.
40. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid Diagnostics for Tuberculosis. Geneva. (2021). ISBN 978-92-4-003058-9.
41. PIPELINE | Working Group for New TB Drugs - [Consult. 7 jun. 2023]. Disponível em <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>
42. MITTAL, Hema; DAS, Saurabhi; FARIDI, M. M. A. - Management of Newborn Infant Born to Mother Suffering from Tuberculosis: Current Recommendations & Gaps in Knowledge. Indian J Med Res. 140:1 (2014) 32–39.
43. MATHAD, Jyoti S.; GUPTA, Amita - Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: Epidemiology, Management, and Research Gaps. 55:11 (2012) 1532-49. doi: 10.1093/cid/cis732.
44. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Isoniazida. [Consult. 27 mai. 2023]. Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml?jsessionid=p_XbN4f8qWPe7JhYFaYPIk8C2JJH_JXXghENJRIG.fo
45. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Rimactán. [Consult. 27 mai. 2023]. Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml?jsessionid=p_XbN4f8qWPe7JhYFaYPIk8C2JJH_JXXghENJRIG.fo

46. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Pramide. [Consult.27 mai. 2023]. Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=p_XbN4f8qWPe7JhYFaYPIk8C2JJH_JXXghENJRIG.fo
47. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Turrexis. [Consult.27 mai. 2023]. Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=p_XbN4f8qWPe7JhYFaYPIk8C2JJH_JXXghENJRIG.fo
48. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Estreptomina. [Consult.27 mai. 2023]. Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=p_XbN4f8qWPe7JhYFaYPIk8C2JJH_JXXghENJRIG.fo
49. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Nivoflox. [Consult. 1 jun. 2023]. Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=p_XbN4f8qWPe7JhYFaYPIk8C2JJH_JXXghENJRIG.fo
50. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Klacid. [Consult. 1 jun. 2023]. Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=p_XbN4f8qWPe7JhYFaYPIk8C2JJH_JXXghENJRIG.fo
51. BARMAN, Manidipa *et al.* - Maternal Tuberculosis Leading to Congenital Tuberculosis: A Case Report. *15:5-e39178* (2023). doi: 10.7759/cureus.39178.
52. SNOW, K. J. *et al.* - Mini-Symposium: Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence *Paediatric Respiratory Reviews*. 36:27-32 (2020). doi: 10.1016/j.prrv.2020.02.001.
53. QUACH, Hugh K. *et al.* - Case Report: Congenital tuberculosis in a Premature Infant Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*. ISSN 0022-1058. 55:2 (2023) 86–90. doi: 10.1051/JECT/2023007.
54. MAUGANS, C. *et al.* - Best Practices for the Care of Pregnant People Living with TB. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 27:5 (2023) 357–366. doi: 10.5588/ijtld.23.0031.
55. INFARMED- Resumo das Características do Medicamento: SIRTURO. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sirturo-epar-product-information_pt.pdf.
56. GHEORGHE POP, Lucian *et al.* - Tuberculosis in Pregnancy. *14:2* (2021) 165-169. doi: 10.25122/jml-2021-0001.
57. RISAN, Nelly Amalia; FEBRIANDA, Rilda Dwi; NATAPRAWIRA, Heda Melinda - Case Report: Congenital Disseminated Tuberculosis Neonate Born to Tuberculosis- COVID-19

Mother. *Frontiers in Pediatrics*. ISSN 22962360. 10:941570. (2022). doi:
10.3389/FPED.2022.941570/BIBTEX.

II. Anexos

Anexo I: Estimativa da taxa de incidência de TB, em 2021, para países com pelo menos 100 000 casos incidentes. (Adaptado de ²)



Anexo II: Esquemas terapêuticos disponíveis de TB latente. (Adaptado de ³²)

Esquemas (meses)	Dose	Comentários
6/9 H*	Toma diária Crianças: 10mg/Kg (max: 300mg) Adultos: 5mg/Kg (max: 300mg)	Recomendado em qualquer um dos grupos. Pode ser necessário associar piridoxina.
4R	Toma diária Crianças: 10-20mg/Kg (max: 600mg) Adultos: 10mg/Kg (max: 600mg)	Eficácia semelhante a 9 meses de isoniazida. Recomendado na toxicidade/ intolerância ou resistência à isoniazida. Não recomendado em grávidas ou pessoas infetadas com VIH que tomam ARV que interferem com rifampicina.
3HRpt# (TOS)	Toma semanal - H: Crianças ≥2 anos e adolescentes: 10-14kg: 300 mg 14-25kg: 450 mg 25-32kg: 600 mg 32-50kg: 750 mg ≥50kg: 900 mg Adultos: 15mg/kg (max: 900mg)	Rpt: 10-14kg: 300mg 14-25kg: 450mg 25-32kg: 600mg 32-50kg: 750mg ≥50kg: 900mg (máx.) Recomendado em qualquer um dos grupos, exceto crianças com <2 anos, grávidas e pessoas infetadas com VIH que tomam ARV que interferem com rifapentina.

*6H é o esquema recomendado nos imunocompetentes; o esquema 9H está recomendado para imunocomprometidos | #3HRpt - 1 vez por semana durante 3 meses com TOS (Toma observada semanal)

Anexo III: Fármacos antituberculosos- Informações sobre segurança na gravidez e leite materno. (Adaptado de ⁴³)

Drug	FDA Category ^a	Crosses Placenta (Cord:Maternal Ratio)	Fetal Toxicity	AAP Compatible With Breastfeeding	Present in Breast Milk (% of Infant Dose)	Other Information
First-line medications^b						
INH	C	Yes (0.73)	CNS defects ^c	Yes	Yes (6.4–25)	Monitor maternal LFTs
RIF ^d	C	Yes (0.12–0.33)	Hemorrhage	Yes	Yes (0.57–7.3)	May require vitamin K; monitor HIV viral load if on NNRTIs and PIs; causes decreased efficacy of hormone-based contraceptives
EMB	C	Yes (0.75)		Yes	Yes (2.8–6.9)	
PZA	C	Unknown	Jaundice	Unknown	Yes (0.75–1.5)	Monitor PZA levels if on AZT ^e
Second-line medications						
Aminoglycosides^f						
Streptomycin	D	Yes (<0.5) ⁷²	Ototoxicity, thrush, diarrhea	Yes	Yes (0.95–22.5)	
Capreomycin	C	Yes (Unknown)		Unknown	Unknown	
Kanamycin	D	Yes (Unknown)	Ototoxicity	Yes	Yes (0.95–18)	
Amikacin	D	Yes (<0.5) ⁷³	Ototoxicity likely	Unknown	Unknown	
Ethionamide/prothionamide ^f	C	Unknown	Developmental anomalies	Unknown	Unknown	Monitor LFTs if on PZA, INH, RIF, EMB, or PAS; avoid use with cycloserine if seizure disorder
PAS	C	Unknown	Diarrhea	Unknown	Yes (0.05–0.95)	Monitor LFTs if on ethionamide and INH toxicity
Cycloserine	C	Unknown		Yes	Yes (11–28)	Avoid use with ethionamide if seizure disorder. Monitor for CNS toxicity with INH
Fluoroquinolones						
Levofloxacin	C	Yes (0.66)		Unknown	Yes	Absorption inhibited by ddl
Moxifloxacin	C	Yes (0.74)		Unknown	Unknown	Absorption inhibited by ddl
Gatifloxacin	C	Unknown		Unknown	Unknown	Absorption inhibited by ddl
Other						
Thioacetazone	N/A	Unknown		Unknown	Unknown	
Clofazimine	C	Unknown	Reversible skin pigmentation	No	Yes	
Clarithromycin	C	Yes (0.15)		Unknown	Unknown	Reduced if given with PIs or RIF, decreases maraviroc

Drug	FDA Category ^a	Crosses Placenta (Cord:Maternal Ratio)	Fetal Toxicity	AAP Compatible With Breastfeeding	Present in Breast Milk (% of Infant Dose)	Other Information
Amoxicillin-clavulanic acid	B	Yes (0.56)	Necrotizing enterocolitis, transaminitis	Yes	Yes	
Rifabutin ^f	B	Unknown		Unknown	Unknown	Monitor for neutropenia with PIs, monitor HIV viral load on AZT and maraviroc
Rifapentine	C	Unknown		Unknown	Unknown	Monitor clotting factors; not recommended w/NNRTIs, PIs, monitor HIV viral load w/AZT
Linezolid ^g	C	Unknown		Unknown	Unknown	Reduced efficacy with RIF

Abbreviations: AAP, American Academy of Pediatrics; AZT, zidovudine, antiretroviral; CNS, central nervous system; ddl, didanosine, antiretroviral; EMB, ethambutol; FDA, Food and Drug Administration; LFT, liver function test; HIV, human immunodeficiency virus; INH, isoniazid; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, antiretroviral; PI, protease inhibitor, antiretroviral; PAS, para-aminosalicylic acid; PZA, pyrazinamide; RIF, rifampin.

Sources: AAP Statement (2001); Micromedex 2.0; www.fda.gov.

^a FDA category definitions:

A. Adequate and well controlled (AWC) studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy;

B. Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no AWC studies in humans AND the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks;

C. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no AWC studies in humans AND the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks;

D. There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans BUT the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.

^b Doses for first-line therapy for pregnant women are: INH 5 mg/kg (max: 300 mg orally daily), RIF 10 mg/kg (max: 600 mg orally daily), EMB 15 mg/kg, and PZA 25 mg/kg (max: 2 g orally daily). Treatment of MDR tuberculosis in pregnancy should be individualized but there are no established dosage adjustments for pregnancy.

^c Earlier studies found increased frequency of mental retardation and seizures but more recent studies have not.

^d Potent inducer of cytochrome P450. It is critical to check drug interactions with all medications patient is taking.

^e No standard way to reliably measure PZA levels.

^f Decreases efficacy of BCG vaccine.

^g Not yet approved for tuberculosis treatment.